

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-029979

(43)Date of publication of application : 03.02.1998

(51)Int.Cl.

C07D213/80
 A61K 31/44
 A61K 31/44
 A61K 31/44
 A61K 31/44
 A61K 31/44
 A61K 31/44
 A61K 31/44
 A61K 31/47
 A61K 31/505
 A61K 31/535
 C07D405/04
 C07D405/12
 C07D405/14
 C07D409/14
 C07D413/14
 C07D417/14

(21)Application number : 09-093782

(71)Applicant : AJINOMOTO CO INC

(22)Date of filing : 11.04.1997

(72)Inventor : SAKURAI KUNIYA

NIWA SEIJI

ONO SEIJI

UCHIDA HIROHISA

(30)Priority

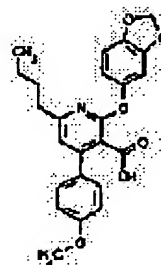
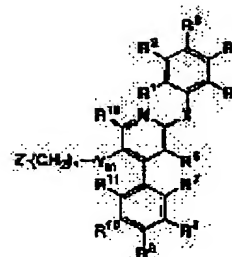
Priority number : 08 91272 Priority date : 12.04.1996 Priority country : JP

(54) NEW PYRIDINE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new pyridine derivative having excellent endothelin-1 antagonistic activity, and useful as a therapeutic agent for hypertension, Raynaud disease, myocardial infarction, stenocardia, cerebral infarction, diabetes, endotoxin shock, acute renal insufficiency, etc.

SOLUTION: This new pyridine derivative (or medically permissible salt thereof) is shown by formula I (R₁ to R₅ are each H, a halogen, OH, amino, nitro, a lower alkyl, lower alkoxy, lower alkenyl, etc.; R₆ is an acidic functional group; R₇ to R₁₁ are each H, a halogen, OH, amino, nitro, a lower alkyl, lower alkoxy, etc.; R₁₂ is H, a halogen, OH, amino, nitro, a lower alkyl, etc.; X is O, S, etc.; Y is O, S, etc.; Z is H, OH, carboxyl, etc.; (m) is 0 or 1; (n) is an integer of 0-3) (e.g. a compound of formula II). The compound of formula I is synthesized as the starting process of reaction between the corresponding unsaturated ketone and cyanoacetamide.



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-29979

(43) 公開日 平成10年(1998) 2月3日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 213/80			C 0 7 D 213/80	
A 6 1 K 31/44	ACD		A 6 1 K 31/44	ACD
	ACJ			ACJ
	ACS			ACS
	ACV			ACV
審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 95 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願平9-93782	(71) 出願人	000000066 味の素株式会社 東京都中央区京橋1丁目15番1号
(22) 出願日	平成9年(1997) 4月11日	(72) 発明者	桜井 邦弥 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の 素株式会社中央研究所内
(31) 優先権主張番号	特願平8-91272	(72) 発明者	丹羽 誠司 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の 素株式会社中央研究所内
(32) 優先日	平8(1996) 4月12日	(72) 発明者	大野 誠治 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の 素株式会社中央研究所内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 新規ピリジン誘導体

(57) 【要約】

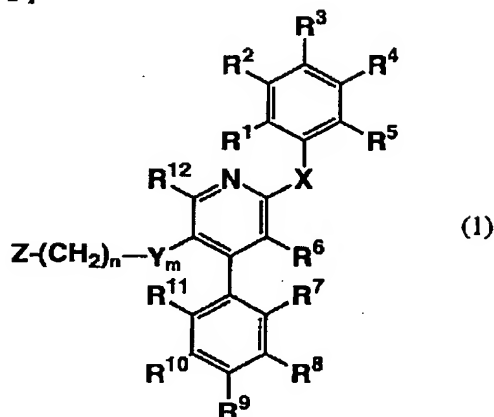
【課題】 活性の高いエンドセリン拮抗剤を提供する。

【解決手段】 新規なピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩をエンドセリン拮抗剤として用いる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1)で示されるピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

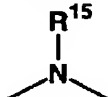
【化1】



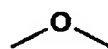
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 はそれぞれ同じでも異なっても良く、またいずれか二つが結合して環を構成しても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アル



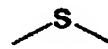
(2)



(3)



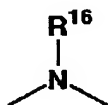
(4)



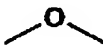
(5)

(但し、 R^{13} 、 R^{14} 、及び R^{15} はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子又は低級アルキル基を表す。)

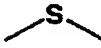
※



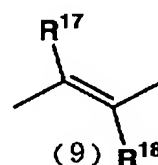
(6)



(7)



(8)



(9)

(但し、 R^{16} 、 R^{17} 、及び R^{18} はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子又は低級アルキル基のいずれかを表す。)

Zは水素原子、水酸基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、ヘテロアリールオキシカルボニル基、アルキルカルバモイル

* ルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基、又はアロイル基のいずれかを表し、 R^6 は酸性官能基を表し、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ同じでも異なっても良く、またいずれか二つが結合して環を構成しても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基、又はアロイル基のいずれかを表し、 R^{12} は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基、アロイル基、アリール基、ヘテロアリール基、又はヘテロサイクリルカルボニル基のいずれかを表す。また、Xは下式(2)～(5)のいずれかを表し、

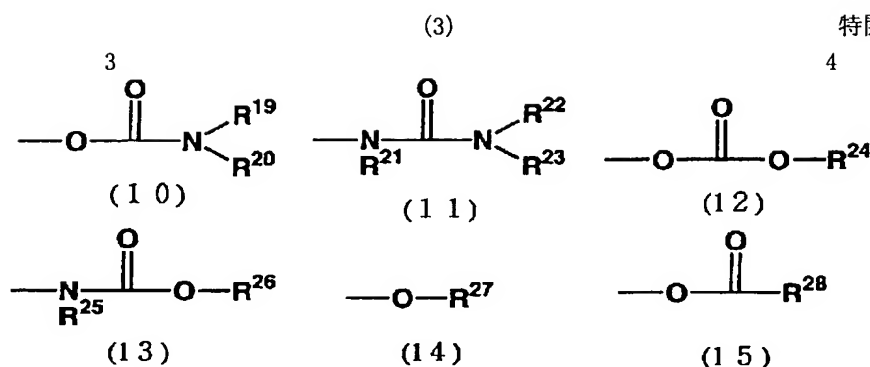
【化2】

※ Yは下式(6)～(9)のいずれかを表し、

【化3】

基、アリールカルバモイル基、ヘテロアリールカルバモイル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ヘテロアリールアミノ基、アシルアミノ基又は下式(10)～(15)のいずれかを表す。

【化4】



(但し、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、及び R^{28} はそれぞれ同じでも異なっているも良く、水素原子、低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基のいずれかを表す、なお、ここで R^{19} 及び R^{20} 、 R^{21} 及び R^{22} 、 R^{21} 及び R^{23} 、 R^{22} 及び R^{23} 、又は R^{25} 及び R^{26} は結合して環を構成しても良い。) m は0か1の整数を、 n は0~3の整数を表す。]

【請求項2】 R^6 の酸性官能基がカルボキシル基、 SO_3H 、 PO_3H_2 、テトラゾール-5-イル基、スルホンアミド基、2-オキソ-3H-1, 2, 3, 5-オキサチアゾール-4-イル基、又は5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサチアゾール-3-イル基のいずれかである請求項1記載のピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項3】 R^6 の酸性官能基がカルボキシル基、又はテトラゾール-5-イル基である請求項1記載のピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項4】 $m=n=1$ であり、 Y が式(9)で示される R^{17} 及び R^{18} がいずれも水素原子である請求項3記載のピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項5】 請求項1乃至4記載のピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とするエンドセリン拮抗剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は新規なピリジン誘導体及び医薬品としてのピリジン誘導体の使用に関するものである。高血圧症、レイノー病、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳血管攣縮、動脈硬化、冠動脈再狭窄、気管支喘息、胃潰瘍、急性肝不全、糖尿病、前立腺肥大、エンドキシンショック、多臓器不全、播種性血管内凝固、急性腎不全、シクロスポリン誘発の腎障害等の病態にエンドセリンの関与が示されており、本発明の化合物はそのエンドセリンに対する拮抗作用を示し、これにより上記疾患の治療薬として利用できる。

【0002】

【従来の技術】エンドセリン(ET)は血管内皮細胞より産生される21個のアミノ酸からなるポリペプチドであり、強力な血管収縮作用及び持続的で、強い昇圧作用を有する生体内因子である。エンドセリンには構造の類似したイソペプチドとして3種類のエンドセリン(ET

1, ET-2, ET-3)が存在している事が知られ、その中でもエンドセリン-1は既知の血管収縮因子の中で最も強く、且つ持続作用を有している。臨床的には本態性高血圧症、急性心筋梗塞、肺高血圧症、レイノー病、糖尿病、冠攣縮性狭心症、脳血管攣縮、腎不全、動脈硬化、PTCA(経皮的冠動脈形成術)後の再狭窄などの症例において、血中エンドセリン濃度の有意な上昇が認められている。従ってエンドセリン受容体へのエンドセリンの結合を阻害できる拮抗剤が強く望まれている。

【0003】これまでエンドセリン受容体に対する拮抗作用を有するいくつかのペプチド性または非ペプチド性の化合物が開示されているが(例えばEP 0510526A1, WO 930879 A1)、いずれも実際の薬剤としての使用には至っていない。

【0004】

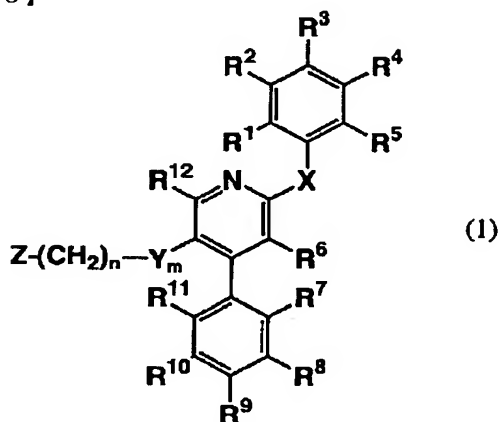
【発明が解決しようとする課題】本発明は優れた活性を有する新規エンドセリン拮抗剤を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の課題を解決するために、種々の誘導体を合成し、そのエンドセリン拮抗作用を調べた結果、ある特定の新規ピリジン誘導体が優れたエンドセリン拮抗活性を有することを見だし、本発明を完成させるにいたった。すなわち本発明は、下記一般式(1)で示されるピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩、並びにそれらを有効成分とするエンドセリン拮抗剤である。

【0006】

【化5】

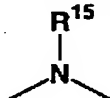


5

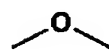
【0007】〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 はそれぞれ同じでも異なっても良く、またいずれか二つが結合して環を構成しても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基、又はアロイル基のいずれかを表し、 R^6 は酸性官能基を表し、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ同じでも異なっても良く、またいずれか二つが結合して環を構成しても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級*



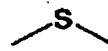
(2)



(3)



(4)



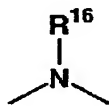
(5)

【0009】(但し、 R^{13} 、 R^{14} 、及び R^{15} はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子又は低級アルキル基を表す。)

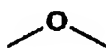
※Yは下式(6)～(9)のいずれかを表し、

【0010】

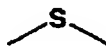
【化7】



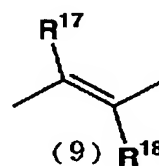
(6)



(7)



(8)



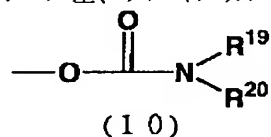
(9)

【0011】(但し、 R^{16} 、 R^{17} 、及び R^{18} はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子又は低級アルキル基のいずれかを表す。)

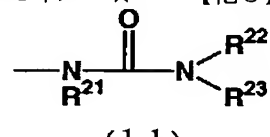
★基、アリールカルバモイル基、ヘテロアリールカルバモイル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ヘテロアリールアミノ基、アシルアミノ基又は下式(10)～(15)のいずれかを表す。

【0012】

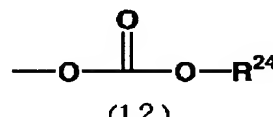
【化8】



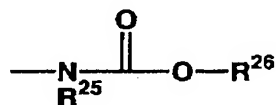
(10)



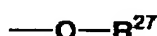
(11)



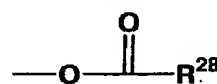
(12)



(13)



(14)



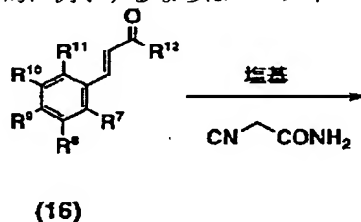
(15)

【0013】(但し、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、及び R^{28} はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、低級アルキル基、アリ

ール基、ヘテロアリール基のいずれかを表す、なお、ここで R^{19} 及び R^{20} 、 R^{21} 及び R^{22} 、 R^{21} 及び R^{23} 、 R^{22} 及び R^{23} 、又は R^{25} 及び R^{26} は結合して環を構成しても

良い。) mは0か1の整数を、nは0～3の整数を表す。]

【0014】本発明に於けるハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素であり、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基における、低級とは、炭素数が1～6の基を示すものである。尚、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキルアミノ基、アルキルチオ基、アルカノイル基の成分としてのアルキル基は直鎖でも分岐鎖状であっても構わない。さらに、ここでいうアルキル基を具体的に例示するならばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、セカンダリー及びターシャリーブチル基等があげられる。また、アリール低級アルコキシ基におけるアリール基とはフェニル及び置換されたフェニル基であり、置換基としてハロゲン、アルキル及びアルコキシが特に考えられる。具体的に例示するならばベンジルオキシ基等が挙げられる。アロイル基を具体的に例示するならばベンゾイ *



*ル基、ピリジルカルボニル基等が挙げられる。

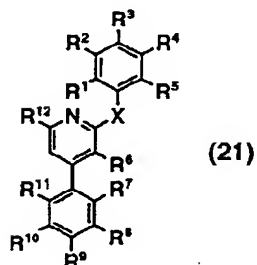
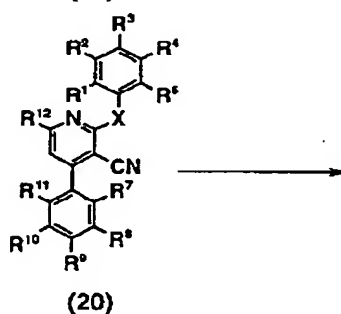
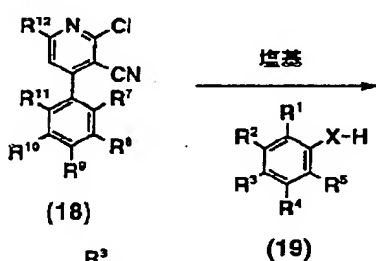
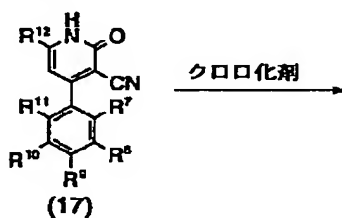
【0015】本発明に於ける酸性官能基を具体的に例示するならばカルボキシル基、 SO_3H 、 PO_3H_2 、テトラゾール-5-イル基、スルホンアミド基、2-オキソ-3H-1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾール-4-イル基、又は5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基をあげることができるが、これらに限定されるものではない。また、ヘテロアリール基とは、窒素、酸素または硫黄をヘテロ原子として有している単環式または多環式の5-及び6-員のヘテロ芳香族基を差し、具体的にはピリジル基、ピリミジル基、フランニル基、チエニル基、キノリル基等が挙げられる。

【0016】なお、本発明の一般式(1)で示される化合物において、 R^6 がカルボキシル基、又はテトラゾール-5-イル基であり、 $m=n=1$ であり、Yが上記一般式(9)で示され R^{17} 及び R^{18} がいずれも水素原子であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩が活性が高い。

【0017】本発明のピリジン誘導体は下記に示した工程にて製造する事ができる。

【0018】

【化9】



【0019】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及びXは、上記と同じである。)

【0020】すなわち、不飽和ケトン(16)とシアノアセトアミドを酸素気流下、例えばt-ブトキシカリウ

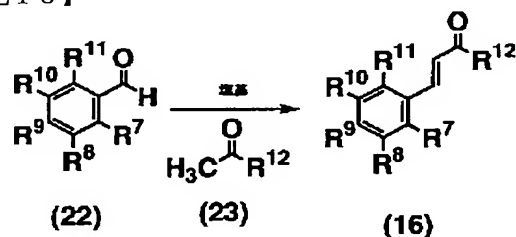
ム等の塩基存在下で処理することにより、ピリドン(17)を得ることができる。そして得られたピリドンを例えばオキシ塩化リン等のクロロ化剤にて処理すると、2-クロロピリジン環(18)を構築できる。さらに得られた2-クロロピリジン環(18)と、例えばフェノー

ル等(19)を水素化ナトリウムの様な塩基存在下で処理する事により、化合物(20)を得ることができる。そして例えばR⁶がテトラゾール-5-イル基の場合には、(20)のシアノ基を例えばアジ化トリブチルスズとトルエン中に加熱することにより、本発明の一般式(1)で示される化合物において、m=n=0でZが水素原子であるのピリジン誘導体(21)を製造することができる。

【0021】出発原料として使用される不飽和ケトン(16)はそれらが公知でないならば、下式に示す様な方法等にて製造することができる。例えば、アリールアルデヒド(22)とメチルケトン(23)を適当な塩基にてアルドール型縮合を用いれば製造できる。

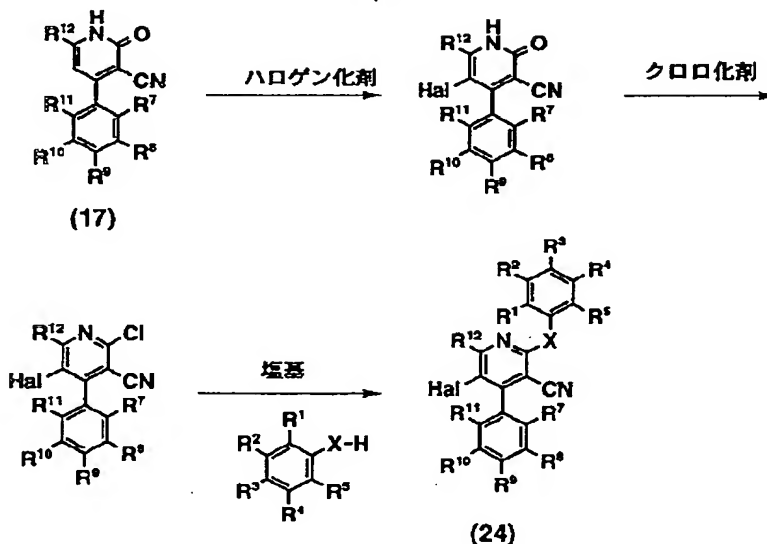
【0022】

【化10】



20

*



【0026】得られたピリジン環(24)に例えばヘック反応等の反応を行えば、下式の様にピリジン環の5位に種々の置換基を導入することができる。その後、置換基を適当に変換する事により望む誘導体へ導くこともできる。そして前記と同様にシアノ基を酸性基に変換する

*【0023】(式中、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、及びR¹²は、上記と同じである。)

【0024】またピリジン環の5位に置換基を持つ誘導体の合成については、例えば上記反応の中間体として得られたピリドン(17)をN-ブromoコハク酸イミド(以下NBSと略す)等のハロゲン化剤で処理すると、下式の様に、ピリドン環の5位が容易にハロゲン化され、前記と同様の工程にてピリジン環(24)を構築できる。

【0025】

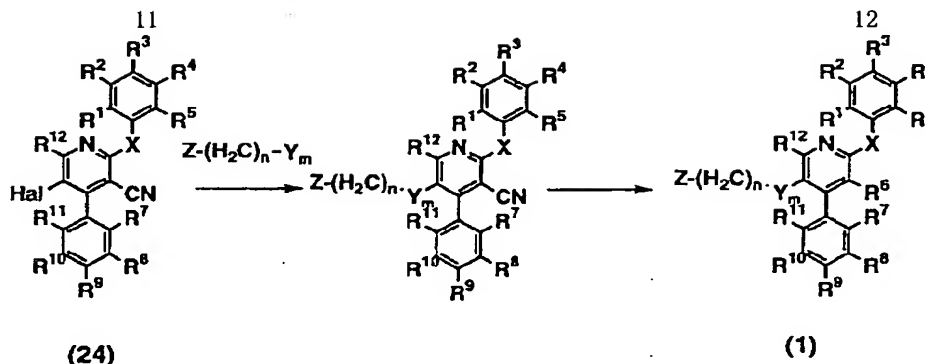
【化11】

ことにより特許請求の化合物(1)を得ることができる。

【0027】

【化12】

40



【0028】このようにして製造される一般式(1)で表される本発明の化合物およびその塩は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶析、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0029】本発明の化合物の塩の形態は医薬的に許容しうるものであれば良く、例えばアンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、モルホリン、ピペリジン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩が挙げることができる。

【0030】本発明の化合物またはその塩は、そのままあるいは各種の医薬組成物として投与される。このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、またはデボー剤にしてよく、普通の製剤助剤を用いて常法に従って製造する事ができる。例えば錠剤は、本発明の有効成分であるピリジン誘導体を既知の補助物質、例えば乳糖、炭酸カルシウムまたは磷酸カルシウム等の不活性希釈剤、アラビアゴム、コーンスターチまたはゼラチン等の結合剤、アルギン酸、コーンスターチまたは前ゼラチン化デンプン等の膨化剤、ショ糖、乳糖またはサッカリン等の甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリー等の香味剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはカルボキシメチルセルロース等の滑湿剤と混合することによって得られる。

【0031】本発明の化合物またはその塩を有効成分とするエンドセリン拮抗剤は、高血圧症、レイノー病、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳血管攣縮、動脈硬化、冠動脈再狭窄、気管支喘息、胃潰瘍、急性肝不全、糖尿病、前立腺肥大、エンドキシンショック、多臓器不全、播種性血管内凝固、急性腎不全、シクロスポリン誘発の腎障害などの治療薬に利用できる。

【0032】上記目的のために用いる投与量は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重などにより決定されるが、経口もしくは非経口のルートにより、通常成人一日あたりの投与量として経口投与の場合で1μg〜5g、非経口投与の場合で0.01μg〜1gを用いる。

【0033】

【実施例】以下の実施例により本発明を詳細に説明する。これらは本発明の好ましい実施態様でありこれらの実施例に限定されるものではない。

【0034】実施例1 6-ブチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 1-(4-メトキシフェニル)-3-オキソ-1-ヘプタノールの合成

アルゴン雰囲気下、-70℃でリチウムビストリメチルシリルアミドの1Mヘキサン溶液10mlをテトラヒドロフラン(以下THFと略す)20mlに加える。2-ヘキサノン1.23ml(10.0mmol)のTHF10ml溶液を滴下し10分間攪拌する。p-アニスアルデヒド1.20ml(9.9mmol)を加え30分攪拌した後に1規定塩酸を加え反応を停止する。酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:4から1:3)に付し表題化合物を得た。

収量: 1.50g、収率: 63.5%

MS(ESI, m/z) 259.2 (M+Na)

¹H-NMR(CDC13): 0.90 (3H, t), 1.29 (2H, sex), 1.55 (2H, quint), 2.45 (2H, t), 2.79 (1H, d), 2.80 (1H, d), 3.22 (1H, d), 3.80 (3H, s), 5.10 (1H, m), 6.86 (2H, d), 7.30 (2H, d)

【0035】2) 1-(4-メトキシフェニル)-1-ヘプテン-3-オンの合成

1-(4-メトキシフェニル)-3-オキソ-1-ヘプタノール1.50g(6.4mmol)をトルエン100mlに溶解し無水硫酸マグネシウム3.0gを加え2時間加熱還流する。放冷後濾過し減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:5)に付し表題化合物を得た。

収量: 1.50g、収率: 定量的

MS(ESI, m/z) 219 (MH+)

¹H-NMR(CDC13): 0.90 (3H, t), 1.38 (2H, sex), 1.68 (2H, quint), 2.62 (2H, t), 3.82 (3H, s), 6.62 (1H, d), 6.90 (2H, d), 7.55 (2H, d), 7.56 (1H, d)

【0036】3) 6-ブチル-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-ピリドン合成

1- (4-メトキシフェニル)-1-ヘプテン-3-オン 1.20g (5.5mmol)、シアノアセトアミド 510mg (6.1mmol)、t-ブトキシカルウム 2.50g (22.3mmol) のジメチルスルホキシド (以下DMSOと略す) 12ml 溶液を酸素雰囲気下 2時間室温で攪拌する。反応溶液は発熱し黒色になる。1規定塩酸で反応を停止し酢酸エチルで抽出する。飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:1) に付し得られる結晶を酢酸エチル:ヘキサン 1:1で洗浄し表題化合物を得た。

収量: 340mg、収率: 21.9%

MS(FAB, m/z) 283 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 0.99 (3H, t), 1.45 (2H, sex), 1.72 (2H, quint), 2.70 (2H, t), 3.86 (3H, s), 6.25 (1H, s), 7.04 (2H, d), 7.85 (2H, d)

【0037】4) 6-ブチル-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジンの合成

6-ブチル-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-ピリドン 240mg (0.85mmol) をオキシ塩化リン 5ml に溶解し 80℃で一晩攪拌する。オキシ塩化リンを減圧下留去し残渣を酢酸エチルに溶解する。飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去し得られた残渣をジメチルホルムアミド (以下DMFと略す) 5ml に溶解し、別にセサモール 130mg (0.94mmol)、水素化ナトリウム 70mg (60%オイルディスページョン、1.8mmol) より作成したフェノキシドイオンのDMF 5ml 溶液に加えアルゴン雰囲気下 2時間攪拌する。氷水を加え反応を停止し、酢酸エチルで抽出する。水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:4) に付し、表題化合物 50mg (14.6%) を得た。別にセサモールとの分離困難な混合物として 140mg 得られる。

収量: 50mg、収率: 14.6%

MS(FAB, m/z) 403 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 0.88 (3H, t), 1.30 (2H, sex), 1.61 (2H, quint), 2.65 (2H, t), 3.88 (3H, s), 6.01 (2H, s), 6.67 (1H, dd), 6.75 (1H, d), 6.81 (1H, d), 6.95 (1H, s), 7.04 (2H, d), 7.62 (2H, d)

【0038】5) 6-ブチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-アルデヒドの合成

6-ブチル-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン 60mg (0.15mmol) をベンゼンに溶解しアルゴン雰囲気下室温で水素化ジイソブチルアルミニウム 1Mヘキサン溶液 0.5ml (0.5mmol) を滴下する。室温で30分攪拌しメタノールと水で反応を停止する。室温で1時間攪拌し、不溶物をセライトを用いて濾過する。濾液を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:3) に付し6-ブチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-アルデヒドを得た。このものは分離困難な不純物を含むがこれ以上精製せずに以下の反応に用いる。

収量: 52mg
MS(FAB, m/z) 406 (MH⁺)
H-NMR(CDC13): 0.88 (3H, t), 1.30 (2H, sex), 1.60 (2H, quint), 2.63 (2H, t), 3.88 (3H, s), 6.02 (2H, s), 6.63 (1H, dd), 6.73 (1H, d), 6.79 (1H, s), 6.82 (1H, d), 6.98 (2H, d), 7.34 (2H, d), 10.24 (1H, s)

【0039】6) 6-ブチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

6-ブチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-アルデヒド 52mg を塩化メチレン 0.8ml、水 0.4ml に溶解し、0℃で2-メチル-2-ブテン 0.1ml (0.94mmol)、アミド硫酸 20mg (0.21mmol)、亜塩素酸ナトリウム 50mg (0.44mmol) を加え室温に戻して10分間攪拌する。酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール 9:1) に付し表題化合物を得た。

収量: 17mg、収率: 26.9%

MS(FAB, m/z) 422 (MH⁺)
H-NMR(CDC13): 0.88 (3H, t), 1.30 (2H, sex), 1.59 (2H, quint), 2.62 (2H, t), 3.81 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.61 (1H, dd), 6.72 (1H, d), 6.75 (1H, d), 6.85 (1H, s), 6.93 (2H, d), 7.41 (2H, d)

【0040】実施例2 6-ブチル-4-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)ピリジン-3-カルボン酸の合成

1- (3, 4-メチレンジオキシフェニル)-1-ヘプテン-3-オンの合成
アルゴン雰囲気下、-70℃でリチウムビストリメチルシリルアミドの1Mヘキサン溶液 11.0ml をTHF 20ml に加える。2-ヘキサノン 1.23ml (10.0mmol) のTHF 10ml 溶液を滴下し40分間攪拌する。ピペロナール 1.50ml (10.0mmol) を加え室温に戻して10分間攪拌する。酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール 9:1) に付し表題化合物を得た。

収量: 17mg、収率: 26.9%

MS(FAB, m/z) 422 (MH⁺)
H-NMR(CDC13): 0.88 (3H, t), 1.30 (2H, sex), 1.59 (2H, quint), 2.62 (2H, t), 3.81 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.61 (1H, dd), 6.72 (1H, d), 6.75 (1H, d), 6.85 (1H, s), 6.93 (2H, d), 7.41 (2H, d)

o1)を加え1時間攪拌した後に水を加え反応を停止する。酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:1)にふし1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-3-オキソ-1-ヘプタノールをピペロナールとの混合物として得た。得られたアルコール体をトルエン20mlに溶解し、無水硫酸マグネシウム4gを加え110℃で一晩攪拌する。不溶物を濾過し減圧下溶媒を留去し得られる結晶を酢酸エチル:ヘキサン 1:3で洗浄し表題化合物を得た。

収量:1.00g、収率:43.1%

MS(ESI, m/z) 233 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 0.90 (3H, t), 1.38 (2H, sex), 1.66 (2H, quint), 2.62 (2H, t), 6.01 (2H, s), 6.58 (1H, d), 6.83 (1H, d), 7.05 (2H, m), 7.48 (1H, d)

【0041】2) 6-ブチル-3-シアノ-4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-ピリドン

の合成
アルゴン雰囲気下、室温でシアノアセトアミド360mg (4.3mmol)、t-ブトキシカリウム480mg (4.3mmol)のDMSO10ml溶液に1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-1-ヘプテン-3-オン1.0g (4.3mmol)を加え20分間攪拌する。t-ブトキシカリウム1.45g (12.9mmol)を加え1分間酸素をバブリングする。酸素雰囲気下1時間攪拌した後、水、1規定塩酸氷冷下加え析出した結晶を濾取する。水で洗い減圧下乾燥し表題化合物を得た。この化合物は精製せずに以下の反応に用いる。

収量:850mg、収率:66.7%

MS(FAB, m/z) 297 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 0.98 (3H, t), 1.45 (2H, sex), 1.73 (2H, quint), 2.70 (2H, t), 6.06 (2H, s), 6.26 (1H, s), 6.92 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.18 (1H, dd)

【0042】3) 6-ブチル-3-シアノ-4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニルオキシ)ピリジンの合成

6-ブチル-3-シアノ-4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-ピリドン850mg (2.9mmol)をオキシ塩化リン6mlに溶解し90℃で一晩攪拌する。減圧下オキシ塩化リンを留去し得られる残渣をDMF10mlに溶解し別に4-メトキシフェノール360mg (2.9mmol)、水素化ナトリウム140mg (60%オイルディスパーション、3.5mmol)より作成したフェノキシドイオンのDMF5ml溶液に加えアルゴン雰囲気下1.5時間攪拌する。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し水、飽和食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:3)に付し表題化合物を得た。

収量:760mg、収率:65.1%

MS(ESI, m/z) 403 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 0.85 (3H, t), 1.30 (2H, sex), 1.58 (2H, quint), 2.63 (2H, t), 3.85 (3H, s), 6.06 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.90 (4H, m), 7.15 (3H, m)

【0043】4) 6-ブチル-4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(4-メトキシフェノキシ)ピリジン-3-アルデヒドの合成

6-ブチル-3-シアノ-4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(4-メトキシフェノキシ)ピリジン760mg (1.9mmol)をベンゼン20mlに溶解しアルゴン雰囲気下室温で水素化ジイソブチルアルミニウム1Mヘキサン溶液5.0ml (5.0mmol)を滴下する。室温で2.5時間攪拌しメタノールと水で反応を停止する。室温で30分攪拌し、不溶物をセライトを用いて濾過する。濾液を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:3)に付し表題化合物を得た。このものは分離困難な不純物を含むがこれ以上精製せずに以下の反応に用いる。

収量:520mg

MS(FAB, m/z) 406 (MH⁺)

【0044】5) 6-ブチル-4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(4-メトキシフェノキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

6-ブチル-4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(4-メトキシフェノキシ)ピリジン-3-アルデヒド520mgを塩化メチレン8ml、水4mlに溶解し、0℃で2-メチル-2-ブテン0.2m

(1.9mmol)、アミド硫酸760mg (7.8mmol)、亜塩素酸ナトリウム520mg (4.5mmol)を加え室温に戻して30分間攪拌する。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール50:1)に付し表題化合物を得た。

収量:180mg、収率:32.9%

MS(FAB, m/z) 422 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 0.83 (3H, t), 1.25 (2H, sex), 1.55 (2H, quint), 2.58 (2H, t), 3.79 (3H, s), 5.90 (2H, s), 6.65-7.05 (8H, m)

【0045】実施例3 6-ブチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニルオキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 6-ブチル-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-クロロピリジンの合成

6-ブチル-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-ピリドン1.0g (3.5mmol)をオキ

シ塩化リン10mlに溶解し100℃で一晩攪拌する。オキシ塩化リンを減圧下留去し残渣を酢酸エチルに溶解する。飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去し表題化合物を得た。このものは精製せずに以下の反応に利用した。

収量: 1.00g

MS(FAB, m/z) 301 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 0.95 (3H, t), 1.45 (2H, sex), 1.75 (2H, quint), 2.85 (2H, t), 3.88 (3H, s), 7.05 (2H, d), 7.20 (1H, s), 7.58 (2H, d)

【0046】2) 6-ブチル-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニルオキシ)ピリジンの合成

セサモール130mg (0.94mmol)、水素化ナトリウム70mg (60%オイルディスパーション、1.8mmol)より作成したフェノキシドイオンのDMF 5ml溶液に6-ブチル-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-クロロピリジン500mgをDMF 10mlに溶解して加えアルゴン雰囲気下2時間攪拌する。減圧下溶媒を留去し、残渣をエーテルに溶解し水、1規定水酸化ナトリウム溶液、飽和食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:3)に付し表題化合物を得た。

収量: 420mg、収率: 6-ブチル-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-ピリドンより61.8%

MS(FAB, m/z) 389 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 0.85 (3H, t), 1.30 (2H, sex), 1.59 (2H, quint), 2.65 (2H, t), 3.84 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.92 (2H, d), 6.92 (1H, s), 7.04 (2H, d), 7.14 (2H, d), 7.61 (2H, d)

【0047】3) 6-ブチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニルオキシ)ピリジン-3-アルデヒドの合成

6-ブチル-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニルオキシ)ピリジン200mg (0.51mmol)をベンゼン5mlに溶解しアルゴン雰囲気下室温で水素化ジイソブチルアルミニウム1Mヘキサン溶液1.5ml (1.5mmol)を滴下する。室温で2時間攪拌しメタノールと水で反応を停止する。室温で1時間攪拌し、不溶物をセライトを用いて濾過する。濾液を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:3)に付し表題化合物を得た。このものは分離困難な不純物を含むがこれ以上精製せずに以下の反応に用いる。

収量: 190mg

MS(FAB, m/z) 392 (MH⁺)

【0048】4) 6-ブチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニルオキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

6-ブチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニルオキシ)ピリジン-3-アルデヒド190mgを塩化メチレン2ml、水1mlに溶解し、0℃で2-メチル-2-ブテン0.3m (2.8mmol)、アミド硫酸70mg (0.72mmol)、亜硫酸ナトリウム200mg (1.8mmol)を加え室温に戻して30分間攪拌する。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 9:1)に付し表題化合物を得た。

収量: 85mg、収率: 6-ブチル-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニルオキシ)ピリジンより40.9%

MS(ESI, m/z) 408 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 0.82 (3H, t), 1.25 (2H, sex), 1.50 (2H, quint), 2.52 (2H, t), 3.60 (3H, s), 3.75 (3H, d), 6.70 (4H, m), 6.90 (2H, m), 7.35 (3H, m)

【0049】実施例4 4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-6-ペンチルピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 1-(4-メトキシフェニル)-3-オキソオクタノールの合成

THF 40ml、リチウムビストリメチルシリルアミド1M-THF溶液24ml (24.0mmol)に-78℃でTHF 20mlに溶解したヘプタン-2-オン2.8ml (20.1mmol)を30分間で滴下した。滴下終了10分後p-アニスアルデヒド2.45ml (20.1mmol)を加え-78℃で1.5時間攪拌した。2規定塩酸15mlで反応を止め、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 4:1)で精製し表題化合物を得た。収量: 2.99g (11.9mmol)、収率: 59.4%

H-NMR(CDC13): 0.86-0.91(3H, t), 1.21-1.35(4H, m), 1.53-1.64(2H, m), 2.39-2.46(2H, t), 2.72-2.90(2H, m), 3.23-3.25(2H, d), 3.80(3H, s), 5.07-5.14(1H, m), 6.86-6.90(2H, d), 7.26-7.30(2H, d)

【0050】2) 1-(4-メトキシフェニル)-1-オクテン-3-オンの合成

トルエン80ml中、1-(4-メトキシフェニル)-3-オキソオクタノール2.06g (8.23mmol)と無水硫酸マグネシウム4.07g (33.8mmol)を3時間還流した。濾過、酢酸エチルで洗浄し濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフ

イー（ヘキサン：酢酸エチル 4：1）で精製し表題化合物を得た。

収量：1.69 g (7.27 mmol)、収率：88.3%

MS (ESI, m/z) 233 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) : 0.88-0.93 (3H, t)、1.28-1.40 (2H, m)、1.63-1.74 (2H, m)、2.60-2.66 (2H, t)、3.84 (3H, s)、6.60-6.66 (1H, d)、6.89-6.93 (2H, d)、7.47-7.55 (3H, m)

【0051】3) 3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-ペンチル-2-ピリドン

の合成

DMSO 10 ml 中、シアノアセトアミド 506 mg

(6.02 mmol) に t-ブトキシカリウム 669 mg

(5.96 mmol) ついで DMSO 5 ml に溶解し

た 1-(4-メトキシフェニル)-1-オクテン-3-

オン 1.40 g (6.01 mmol) を加え室温で 20

分間攪拌した。t-ブトキシカリウム 2.13 g (1

9.0 mmol) を加えた後、酸素ガスを 1 分間バブ

リングしさらに室温常圧酸素雰囲気下で 1 時間攪拌した。

2 規定塩酸を加え析出した結晶を濾取、水、ヘキサンで

洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量：1.42 g (4.79 mmol)、収率：79.7%

MS (ESI, m/z) 297 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) : 0.89-0.94 (3H, t)、1.37-1.42 (4H, m)、1.71-1.83 (2H, m)、2.68-2.73 (2H, t)、3.88 (3H, s)、6.26 (1H, s)、7.00-7.03 (2H, d)、7.60-7.63 (2H, d)

【0052】4) 2-クロロ-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-ペンチルピリジンの合成

3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-ペンチル-2-ピリドン 1.27 g (4.29 mmol) に

オキシ塩化リン 15 ml、N,N-ジメチルアニリン

0.55 ml (4.34 mmol) を加え 100℃ で 4

時間加熱した。オキシ塩化リンを留去後水を加えエーテル抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣を精製せずに次の反応に用いた。

収量：1.27 g (4.03 mmol)、収率：93.9%

MS (ESI, m/z) 315 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) : 0.87-0.94 (3H, t)、1.32-1.41 (4H, m)、1.70-1.83 (2H, m)、2.80-2.86 (2H, t)、3.88 (3H, s)、7.02-7.06 (2H, d)、7.18 (1H, s)、7.55-7.58 (2H, d)

【0053】5) 3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-6-ペンチルピリジンの合成

DMF 15 ml 中、セサモール 322 mg (2.33 mmol) に 60% 水素化ナトリウム 120 mg (3.0 mmol) を加え室温で 15 分間攪拌した。2-クロロ-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-ペンチルピリジン 705 mg (2.24 mmol) を DMF 1 ml に溶解して滴下し、室温で 4 時間攪拌した。減

40

圧下で DMF を留去後 1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 4：1）で精製し表題化合物を得た。

収量：0.62 g (1.49 mmol)、収率：66.5%

MS (FAB, m/z) 417 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) : 0.83-0.89 (3H, t)、1.22-1.34 (4H, m)、1.56-1.68 (2H, m)、2.62-2.68 (2H, t)、3.88 (3H, s)、6.01 (2H, s)、6.62-6.82 (3H, m)、6.93 (1H, s)、7.02-7.05 (2H, d)、7.59-7.62 (2H, d)

【0054】6) 4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-6-ペンチルピリジン-3-アルデヒドの合成

3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-6-ペンチルピリジン 210 mg (0.50 mmol) をベンゼン 5 ml に溶解し室温で水素化ジイソブチルアルミニウム 1 M ヘキサン溶液 1.5 ml (1.5 mmol) を加え

室温で 3 時間攪拌した。メタノール 0.2 ml、水 1 ml を加え 20 分間攪拌した。沈澱を濾過し濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 4：1）で精製し表題化合物を得た。

収量：176 mg (0.42 mmol)、収率：83.2%

H-NMR (CDCl₃) : 0.82-0.90 (3H, t)、1.22-1.33 (4H, m)、1.56-1.67 (2H, m)、2.56-2.67 (2H, m)、3.87 (3H, s)、6.00 (2H, s)、6.63-6.84 (4H, m)、6.97-7.00 (2H, d)、7.30-7.33 (2H, d)、10.24 (1H, s, CHO)

【0055】7) 4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-6-ペンチルピリジン-3-カルボン酸の合成

塩化メチレン 2 ml、水 1 ml 中 4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-6-ペンチルピリジン-3-アルデヒド 169 mg (0.43 mmol) に氷浴下 2-メチル-2-ブテン 0.3 ml (2.83 mmol)、アミド硫酸 100 mg (1.03 mmol)、亜塩素酸ナトリウム 205 mg (2.27 mmol) を加え室温で 20 分間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール 9：1）で精製し表題化合物を得た。

収量：76 mg (0.17 mmol)、収率：43.1%

MS (ESI, m/z) 436 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) : 0.80-0.86 (3H, t)、1.23-1.32 (4H, m)、1.45-1.60 (2H, m)、2.49-2.55 (2H, t)、3.55 (3H, s)、5.85 (2H, s)、6.36-6.71 (6H, m)、7.27-7.34 (2H, m)

50

【0056】実施例5 4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-ペンチルピリジン-3-カルボン酸

1) 3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-ペンチルピリジンの合成

2-クロロ-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-ペンチルピリジン547mg (1.74mmol)にDME5ml、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム62mg (0.05mmol)を加え室温で30分間攪拌した。DME3mlに懸濁させた3,4-メチレンジオキシフェニルホウ酸314mg (1.89mmol)、2M-炭酸ナトリウム水溶液2.5mlを加え7.5時間還流した。水、エーテル加えセライト濾過、濾液をエーテルで抽出、有機層を1規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 6:1)で精製し表題化合物を得た。

収量:659mg (1.65mmol)、収率:94.6%

MS(FAB, m/z) 401(MH⁺)

H-NMR(CDC13): 0.89-0.95(3H, t)、1.35-1.43(4H, m)、1.75-1.86(2H, m)、2.86-2.94(2H, m)、3.88(3H, s)、6.04(2H, s)、6.92-6.95(1H, d)、7.03-7.06(2H, d)、7.17(1H, s)、7.37-7.48(2H, m)、7.57-7.60(2H, d)

【0057】2) 4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-ペンチルピリジン-3-アルデヒドの合成

3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-ペンチルピリジン289mg (0.72mmol)をベンゼン7mlに溶解し室温で水素化ジイソブチルアルミニウム1Mヘキサン溶液2.2ml (2.2mmol)を加え室温で3時間攪拌した。メタノール0.3ml、水1.5mlを加え20分間攪拌した。沈澱を濾過し濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 4:1)で精製し表題化合物を得た。

収量:148mg (0.37mmol)、収率:50.9%

MS(ESI, m/z) 404(MH⁺)

H-NMR(CDC13): 0.88-0.96(3H, t)、1.32-1.44(4H, m)、1.74-1.87(2H, m)、2.86-2.91(2H, m)、3.87(3H, s)、6.03(2H, s)、6.87-7.00(4H, m)、7.09-7.14(2H, m)、7.29-7.36(2H, m)、9.95(1H, s)

【0058】3) 4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-ペンチルピリジン-3-カルボン酸の合成

塩化メチレン2ml、水1ml中4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-ペンチルピリジン-3-アルデヒド144mg (0.36mmol)に氷浴下2-メチル-2-ブテン0.3ml (2.83mmol)、アミド硫酸100mg (1.03mmol)、亜塩素酸ナトリウム206mg (2.28mmol)を加え室温で30分間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 50:1)で精製し表題化合物を得た。

収量:108mg (0.26mmol)、収率:72.1%

MS(ESI, m/z) 420(MH⁺)

H-NMR(CDC13): 0.88-0.94(3H, t)、1.32-1.43(4H, m)、1.72-1.85(2H, m)、2.82-2.88(2H, t)、3.85(3H, s)、5.99(2H, s)、6.80-6.83(1H, d)、6.93-6.96(2H, d)、7.08(1H, s)、7.09-7.17(2H, m)、7.36-7.39(2H, d)

【0059】実施例6 4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-6-プロピルピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 1-(4-メトキシフェニル)-3-オキソヘキサノールの合成

THF30ml、リチウムビストリメチルシリルアミド1M-THF溶液18mlに-78℃でTHF15mlに溶解したペンタン-2-オン1.60ml (15.1mmol)を15分間で滴下した。滴下終了10分後p-アニスアルデヒド1.80ml (14.8mmol)を加え-78℃で1.5時間攪拌した。2規定塩酸15mlで反応を止め、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 6:1)で精製し表題化合物を得た。

収量:2.40g (10.8mmol) 収率:73.0%

H-NMR(CDC13): 0.89-0.94(3H, t)、1.58-1.68(2H, m)、2.38-2.43(2H, t)、2.71-2.85(2H, m)、3.23-3.24(1H, d)、3.80(3H, s)、5.08-5.15(1H, m)、6.86-6.89(2H, d)、7.26-7.29(2H, d)

【0060】2) 1-(4-メトキシフェニル)-1-ヘキセン-3-オンの合成

トルエン70ml中、1-(4-メトキシフェニル)-3-オキソヘキサノール2.40g (10.8mmol)と無水硫酸マグネシウム3.98g (33.1mmol)を2時間還流した。濾過、酢酸エチルで洗浄し濾液を減圧下濃縮した。残渣を精製せずに次の反応に用いた。

収量:2.19g (10.7mmol)、収率:99.1%

MS(ESI, m/z) 205(MH⁺)

H-NMR(CDC13) : 0.95-1.01(3H, t)、1.64-1.78(2H, m)、2.59-2.65(2H, t)、3.84(3H, s)、6.60-6.66(1H, d)、6.90-6.93(2H, d)、7.49-7.54(3H, m)

【0061】3) 3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-プロピル-2-ピリドン¹⁰の合成

DMSO 20 ml 中、シアノアセトアミド 905 mg (10.8 mmol) に t-ブトキシカリウム 1.201 g (10.7 mmol) について DMSO 5 ml に溶解した 1-(4-メトキシフェニル)-1-ヘキセン-3-オン 2.18 g (10.7 mmol) を加え室温で 20 分間攪拌した。t-ブトキシカリウム 3.71 g (33.1 mmol) を加えた後、酸素ガスを 2 分間バブリングしさらに室温常圧酸素雰囲気下で 1 時間攪拌した。2 規定塩酸を加え析出した結晶を濾取、水、ヘキサンで洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 : 1.80 g (6.71 mmol)、収率 : 62.7%

MS(ESI, m/z) 269(MH⁺)

H-NMR(CDC13) : 1.01-1.07(3H, t)、1.77-1.85(2H, m)、2.67-2.73(2H, t)、3.88(3H, s)、6.26(1H, s)、7.00-7.03(2H, d)、7.60-7.63(2H, d)

【0062】4) 2-クロロ-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-プロピルピリジンの合成
3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-プロピル-2-ピリドン 1.78 g (6.63 mmol) にオキシ塩化リン 30 ml、N,N-ジメチルアニリン 0.90 ml (7.10 mmol) を加え 100℃ で 2 時間加熱した。オキシ塩化リンを留去後水を加えエーテル抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣を精製せずに次の反応に用いた。

収量 : 1.59 g (5.55 mmol)、収率 : 83.8%

MS(ESI, m/z) 287(MH⁺)

H-NMR(CDC13) : 0.97-1.03(3H, t)、1.73-1.87(2H, m)、2.79-2.84(2H, t)、3.88(3H, s)、7.02-7.05(2H, d)、7.55-7.58(2H, d)

【0063】5) 3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-6-プロピルピリジンの合成

DMF 15 ml 中、セサモール 440 mg (3.18 mmol) に 60% 水素化ナトリウム 160 mg (4.0 mmol) を加え室温で 15 分間攪拌した。2-クロロ-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-プロピルピリジン 875 mg (3.05 mmol) を DMF 3 ml に溶解して滴下し、室温で 2 時間攪拌した。減圧下で DMF を留去後 1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル 4 : 1) で精製し表題化合物を得た。

収量 : 872 mg (2.24 mmol)、収率 : 70.6%

MS(FAB, m/z) 389(MH⁺)

H-NMR(CDC13) : 0.88-0.94(3H, t)、1.58-1.72(2H, m)、2.61-2.66(2H, t)、3.88(3H, s)、6.01(2H, s)、6.62-6.82(3H, s)、6.93(1H, s)、7.02-7.05(2H, d)、7.60-7.63(2H, d)

【0064】6) 4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-6-プロピルピリジン-3-アルデヒドの合成

3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-6-プロピルピリジン 389 mg (1.00 mmol) をベンゼン 10 ml に溶解し室温で水素化ジイソブチルアルミニウム 1M ヘキサン溶液 3.0 ml (3.0 mmol) を加え室温で 2 時間攪拌した。メタノール 0.4 ml、水 2 ml を加え 20 分間攪拌した。沈澱を濾過し濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル 8 : 1) で精製し表題化合物を得た。

収量 : 279 mg (0.71 mmol)、収率 : 71.3%

H-NMR(CDC13) : 0.88-0.94(3H, t)、1.60-1.72(2H, m)、2.60-2.65(2H, t)、3.87(3H, s)、6.00(2H, s)、6.61-6.84(4H, m)、6.97-7.00(2H, d)、7.30-7.33(2H, d) 10.20(1H, s, CHO)

【0065】7) 4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-6-プロピルピリジン-3-カルボン酸の合成

塩化メチレン 4 ml、水 2 ml 中 4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-6-プロピルピリジン-3-アルデヒド 274 mg (0.70 mmol) に氷浴下 2-メチル-2-ブテン 0.6 ml (5.66 mmol)、アミド硫酸 210 mg (2.16 mmol)、亜塩素酸ナトリウム 480 mg (5.31 mmol) を加え室温で 20 分間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム : メタノール 30 : 1) で精製し表題化合物を得た。

収量 : 191 mg (0.47 mmol)、収率 : 66.8%

MS(ESI, m/z) 408(MH⁺)

H-NMR(CDC13) : 0.83-0.88(3H, t)、1.50-1.63(2H, m)、2.48-2.55(2H, t)、3.60(3H, s)、5.89(2H, s)、6.40-6.45(1H, m)、6.52-6.59(2H, m)、6.66-6.73(3H, m)、7.30-7.33(2H, d)

【0066】実施例 7

1) 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-オキソ-1-ヘプタノールの合成

アルゴン雰囲気下、-70℃ で t-ブトキシカリウム

1. 12 gを2-ヘキサノン2.5 ml (20.3 mmol)、ベラトルムアルデヒド1.66 g (10.0 mmol)のTHF 20 ml溶液に加え1時間攪拌する。1規定塩酸を加え反応を停止する。酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:2)にふし表題化合物を得た。

収量: 1.10 g、収率: 41.3%

MS(ESI, m/z) 249 (MH⁺-H₂O)

H-NMR(CDC13): 0.90 (3H, t), 1.30 (2H, m), 1.59 (2H, m), 2.42 (2H, t), 2.82 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.87 (3H, s), 5.12 (1H, m), 6.82-6.86 (2H, m), 6.94 (1H, d)

【0067】2) 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-ヘプテン-3-オンの合成

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-オキソ-1-ヘプタノール1.10 g (4.1 mmol)をトルエン20 mlに溶解し無水硫酸マグネシウム2.0 gを加え100℃で一晩攪拌する。放冷後濾過し減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:2)に付し表題化合物を得た。

収量: 530 mg、収率: 52.1%

MS(ESI, m/z) 249 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 0.95 (3H, t), 1.39 (2H, sex), 1.68 (2H, quint), 2.66 (2H, t), 3.92 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.62 (1H, d), 6.88 (1H, d), 7.08 (1H, d), 7.13 (1H, d), 7.50 (1H, d)

【0068】3) 6-ブチル-3-シアノ-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-ピリドン

の合成
アルゴン雰囲気下、室温でシアノアセトアミド180 mg (2.14 mmol)、t-ブトキシカルウム240 mg (2.14 mmol)のDMSO 5 ml溶液に1-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-ヘプテン-3-オン530 mg (2.13 mmol)のDMSO 10 mlを加え20分間攪拌する。t-ブトキシカルウム720 mg (6.42 mmol)を加え1分間酸素をバブリングする。酸素雰囲気下1.5時間攪拌した後、1規定塩酸氷冷下加え析出した結晶を濾取する。水で洗い減圧下乾燥し表題化合物を得た。この化合物は精製せずに以下の反応に用いる。

収量: 280 mg、収率: 42.1%

MS(ESI, m/z) 313 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 0.98 (3H, t), 1.43 (2H, sex), 1.75 (2H, quint), 2.72 (2H, t), 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.26 (1H, s), 6.98 (1H, d), 7.20-7.30 (2H, m)

【0069】4) 6-ブチル-3-シアノ-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-クロロピリジンの合成
6-ブチル-3-シアノ-4-(3,4-ジメトキシ

フェニル)-2-ピリドン280 mg (0.9 mmol)をオキシ塩化リン5 mlに溶解し90℃で一晩攪拌する。オキシ塩化リンを減圧下留去し残渣を酢酸エチルに溶解する。飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去し6-ブチル-3-シアノ-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-クロロピリジンを得た。このものは精製せずに以下の反応に利用した。

収量: 280 mg

10 MS(ESI, m/z) 331 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 0.96 (3H, t), 1.42 (2H, sex), 1.75 (2H, quint), 2.84 (2H, t), 3.95 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.00 (1H, s), 7.14 (1H, d), 7.19 (1H, dd), 7.20 (1H, s)

【0070】5) 6-ブチル-3-シアノ-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジンの合成

セサモール130 mg (0.94 mmol)、水素化ナトリウム70 mg (60%オイルディスパーション、1.8 mmol)より作成したフェノキシドイオンのDMF 5 ml溶液に6-ブチル-3-シアノ-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-クロロピリジン280 mgをDMF 10 mlに溶解して加えアルゴン雰囲気下1時間攪拌する。減圧下溶媒を留去し、残渣をエーテルに溶解し水、1規定水酸化ナトリウム溶液、飽和食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:2)に付し表題化合物を得た。

収量: 230 mg、収率: 6-ブチル-3-シアノ-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-ピリドンより59.1%

MS(ESI, m/z) 433 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 0.88 (3H, t), 1.32 (2H, m), 1.62 (2H, m), 2.68 (2H, t), 3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.02 (2H, s), 6.65 (1H, dd), 6.20 (2H, m), 6.80 (1H, d), 6.94 (1H, s), 7.00 (1H, s)

【0071】6) 6-ブチル-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-アルデヒドの合成

6-ブチル-3-シアノ-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン230 mg (0.53 mmol)をベンゼン5 mlに溶解しアルゴン雰囲気下室温で水素化ジイソブチルアルミニウム1 Mヘキサノール溶液1.6 ml

(1.6 mmol)を滴下する。室温で1時間攪拌しメタノールと水で反応を停止する。室温で30分攪拌し、不溶物をセライトを用いて濾過する。濾液を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサノール 1:2)に付し表題化合物

を得た。このものは分離困難な不純物を含むがこれ以上精製せずに以下の反応に用いる。

収量：140mg

MS (ESI, m/z) 437 (MH⁺)

H-NMR(CDC13) : 0.88 (3H, t), 1.32 (2H, sex), 1.62 (2H, quint), 2.66 (2H, t), 3.91 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.00 (2H, s), 6.63 (1H, dd), 6.73 (1H, d), 6.80 (1H, d), 6.85 (1H, s), 6.88 (1H, br), 6.94 (1H, d), 6.94 (1H, s), 10.22 (1H, s)

【0072】7) 6-ブチル-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

6-ブチル-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-アルデヒド140mgを塩化メチレン2ml、水1mlに溶解し、0℃で2-メチル-2-ブテン0.2ml (1.9mmol)、アミド硫酸50mg (0.5mmol)、亜塩素酸ナトリウム130mg (1.1mmol)を加え室温に戻して1時間攪拌する。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール 9：1)に付し表題化合物を得た。

収量：70mg、収率：6-ブチル-3-シアノ-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジンより29.3%
MS(ESI, m/z) 452 (MH⁺)

H-NMR(CDC13) : 0.86 (3H, t), 1.28 (2H, m), 1.56 (2H, quint), 2.58 (2H, t), 3.70 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.95 (2H, s), 6.46 (1H, br d), 6.57 (2H, m), 6.68 (1H, m), 6.76 (1H, br s), 6.97 (1H, br s), 6.98 (1H, br d)

【0073】実施例8 6-ブチル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3-オキソ-1-ヘプタノールの合成

アルゴン雰囲気下、-70℃でt-ブトキシカリウム1.12gを2-ヘキサノン2.5ml (20.3mmol)、3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒド1.96g (10.0mmol)のTHF20ml溶液に加え2時間攪拌する。1規定塩酸を加え反応を停止する。酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン 1：1)に付し表題化合物を得た。

収量：950mg、収率：32.1%

MS(ESI, m/z) 389 (M+Na⁺)

H-NMR(CDC13) : 0.90 (3H, t), 1.30 (2H, sex), 1.58

(2H, quint), 2.43 (2H, t), 2.80 (2H, m), 3.34 (1H, d), 3.33 (3H, s), 3.34 (6H, s), 5.11 (1H, dt), 6.59 (2H, s)

【0074】2) 1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1-ヘプテン-3-オンの合成

1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3-オキソ-1-ヘプタノール950mg (3.2mmol)をトルエン20mlに溶解しp-トルエンスルホン酸30mgを加え90℃で10分攪拌する。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン 1：2)に付し表題化合物を得た。

収量：580mg、収率：65.1%

MS(ESI, m/z) 279 (MH⁺)

H-NMR(CDC13) : 0.96 (3H, t), 1.39 (2H, sex), 1.68 (2H, quint), 2.67 (2H, t), 3.89 (3H, s), 3.90 (6H, s), 6.64 (1H, d), 6.78 (2H, s), 7.47 (1H, d)

【0075】3) 6-ブチル-3-シアノ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-ピリドンの合成
アルゴン雰囲気下、室温でシアノアセトアミド180mg (2.14mmol)、t-ブトキシカリウム240mg (2.14mmol)のDMSO5ml溶液に1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1-ヘプテン-3-オン580mg (2.1mmol)のDMSO15mlを加え20分間攪拌する。t-ブトキシカリウム720mg (6.4mmol)を加え1分間酸素をバブリングする。酸素雰囲気下1.5時間攪拌した後、1規定塩酸氷冷下に加え析出した結晶を濾取する。水で洗い減圧下乾燥し表題化合物を得た。この化合物は精製せずに以下の反応に用いる。

収量：330mg、収率：45.9%

MS(ESI, m/z) 343 (MH⁺)

H-NMR(CDC13) : 1.00 (3H, t), 1.47 (2H, sex), 1.77 (2H, quint), 2.74 (2H, t), 3.93 (3H, s), 3.93 (6H, s), 6.28 (1H, s), 6.85 (2H, s)

【0076】4) 6-ブチル-3-シアノ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-クロロピリジンの合成

6-ブチル-3-シアノ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-ピリドン320mg (0.9mmol)をオキシ塩化リン5mlに溶解し100℃で一晩攪拌する。オキシ塩化リンを減圧下留去し残渣を酢酸エチルに溶解する。飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去し表題化合物を得た。このものは精製せずに以下の反応に利用した。

収量：360mg

MS(ESI, m/z) 361 (MH⁺)

H-NMR(CDC13) : 0.96 (3H, t), 1.43 (2H, sex), 1.76 (2H, quint), 2.86 (2H, t), 3.93 (3H, s), 3.93 (6H,

s)、6.80 (2H, s)、7.22 (1H, s)

【0077】5) 6-ブチル-3-シアノ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジンの合成

セサモール130mg (0.94mmol)、水素化ナトリウム70mg (60%オイルディスパーション、1.8mmol)より作成したフェノキシドイオンのDMF 5ml溶液に6-ブチル-3-シアノ-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-クロロピリジン360mgをDMF 10mlに溶解して加えアルゴン雰囲気下室温で2時間攪拌する。減圧下溶媒を留去し、残渣をエーテルに溶解し水、1規定水酸化ナトリウム溶液、飽和食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:2)に付し表題化合物を得た。

収量: 160mg、収率: 6-ブチル-3-シアノ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-ピリドンより37.2%

MS(ESI, m/z) 463 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 0.89 (3H, t)、1.32 (2H, sex)、1.61 (2H, quint)、2.68 (2H, t)、3.893 (3H, s)、3.94 (6H, s)、6.02 (2H, s)、6.67 (1H, dd)、6.74 (1H, d)、6.82 (1H, d)、6.85 (2H, s)、6.95 (1H, s)

【0078】6) 6-ブチル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-アルデヒドの合成

6-ブチル-3-シアノ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン160mg (0.35mmol)をベンゼン5mlに溶解しアルゴン雰囲気下室温で水素化ジイソブチルアルミニウム1Mヘキサン溶液1.0ml (1.0mmol)を滴下する。室温で1時間攪拌しメタノールと水で反応を停止する。室温で1時間攪拌し、不溶物をセライトを用いて濾過する。濾液を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:1)に付し表題化合物を得た。このものは分離困難な不純物を含むがこれ以上精製せずに以下の反応に用いる。

収量: 60mg

MS(ESI, m/z) 466 (MH⁺)

【0079】7) 6-ブチル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

6-ブチル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-アルデヒド60mgを塩化メチレン2ml、水1mlに溶解し、0℃で2-メチル-2-ブテン0.1ml (0.94mmol)、アミド硫酸20mg (0.21mmol)、亜塩素酸ナトリウム50

g (0.44mmol)を加え室温に戻して1時間攪拌する。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:1)に付し表題化合物を得た。
収量: 38mg、収率: 6-ブチル-3-シアノ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジンより22.5%

10 MS(ESI, m/z) 482 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 0.88 (3H, t)、1.31 (2H, m)、1.60 (2H, quint)、2.65 (2H, t)、3.83 (6H, s)、3.86 (3H, s)、5.99 (2H, s)、6.61 (1H, dd)、6.69 (3H, m)、6.76 (1H, d)、6.86 (1H, s)

【0080】実施例9 6-イソブチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 1-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1-ヘキセン-3-オンの合成

20 アルゴン雰囲気下、-70℃でt-ブトキシカリウム4.0g (35.6mmol)をメチルイソブチルケトン4.1ml (32.8mmol)、p-アニスアルデヒド2.0ml (16.4mmol)のTHF 20ml溶液に加え-20℃にして1時間攪拌する。1規定塩酸を加え反応を停止する。酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:3)にふし表題化合物を得た。

30 収量: 480mg、収率: 13.4%

MS(ESI, m/z) 219 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 0.98 (6H, d)、2.23 (1H, m)、2.52 (2H, d)、3.84 (3H, s)、6.63 (1H, d)、6.91 (2H, d)、7.50 (2H, d)、7.50 (1H, d)

【0081】2) 6-イソブチル-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-ピリドンの合成

アルゴン雰囲気下、室温でシアノアセトアミド190mg (2.3mmol)、t-ブトキシカリウム250mg (2.2mmol)のDMSO 5ml溶液に1-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1-ヘキセン-3-オン580mg (2.1mmol)のDMSO 15mlを加え20分間攪拌する。t-ブトキシカリウム750mg (6.7mmol)を加え1分間酸素をバブリングする。酸素雰囲気下1時間攪拌した後、1規定塩酸水冷下加え析出した結晶を濾取する。水で洗い減圧下乾燥し表題化合物を得た。この化合物は精製せずに以下の反応に用いる。

収量: 400mg、収率: 64.4%

MS(ESI, m/z) 283 (MH⁺)

50 H-NMR(CDC13): 1.03 (6H, d)、2.12 (1H, m)、2.56 (2

H, d), 3.88 (3H, s), 6.24 (1H, s), 7.50 (2H, d), 7.63 (2H, d)

【0082】3) 6-イソブチル-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-クロロピリジンの合成
6-イソブチル-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-ピリドン400mg (1.4mmol) をオキシ塩化リン5mlに溶解し90℃で一晩攪拌する。オキシ塩化リンを減圧下留去し残渣を酢酸エチルに溶解する。飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去し表題化合物を得た。このものは精製せずに以下の反応に利用した。

収量: 420mg

MS (ESI, m/z) 301 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 0.97 (6H, d), 2.17 (1H, m), 2.70 (2H, d), 3.88 (3H, s), 7.04 (2H, d), 7.15 (1H, s), 7.57 (2H, d)

【0083】4) 6-イソブチル-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジンの合成

セサモール200mg (1.4mmol)、水素化ナトリウム120mg (60%オイルディスパーション、3.0mmol)より作成したフェノキシドイオンのDMF 5ml溶液に6-イソブチル-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-クロロピリジン420mgをDMF 10mlに溶解して加えアルゴン雰囲気下室温で30分攪拌する。減圧下溶媒を留去し、残渣をエーテルに溶解し水、1規定水酸化ナトリウム溶液、飽和食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:2)に付し表題化合物を得た。

収量: 390mg、収率: 6-イソブチル-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-ピリドンより68.2%

MS(FAB, m/z) 402 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 0.88 (6H, d), 2.01 (1H, m), 2.53 (2H, d), 3.88 (3H, s), 6.01 (2H, s), 6.66 (1H, dd), 6.74 (1H, d), 6.81 (1H, d), 6.90 (1H, s), 7.40 (2H, d), 7.61 (2H, d)

【0084】5) 6-イソブチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-アルデヒドの合成

6-イソブチル-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン390mg (1.0mmol)をベンゼン5mlに溶解しアルゴン雰囲気下室温で水素化ジイソブチルアルミニウム1Mヘキサン溶液3.0ml (3.0mmol)を滴下する。室温で1時間攪拌しメタノールと水で反応を停止する。室温で1時間攪拌し、不溶物をセライトを用いて濾過する。濾液を減圧下留去し得ら

れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 2:5)に付し表題化合物を得た。このものは分離困難な不純物を含むがこれ以上精製せずに以下の反応に用いる。

収量: 400mg

MS (FAB, m/z) 405 (M⁺)

【0085】6) 6-イソブチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

6-イソブチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-アルデヒド400mgを塩化メチレン2ml、水1mlに溶解し、0℃で2-メチル-2-ブテン0.63ml (5.9mmol)、アミド硫酸143mg (5.9mmol)、亜塩素酸ナトリウム400mg (1.5mmol)を加え室温に戻して30分間攪拌する。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 9:1)に付し、さらにシリカゲル薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:1)により精製すると表題化合物を得た。

収量: 120mg、収率: 6-イソブチル-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジンより28.5%
MS(ESI, m/z) 422 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 0.88 (6H, d), 1.98 (1H, m), 2.52 (2H, m), 3.83 (3H, s), 5.98 (2H, s), 6.61 (1H, dd), 6.71 (1H, d), 6.76 (1H, d), 6.82 (1H, s), 6.94 (2H, d), 7.41 (2H, d)

【0086】実施例10 4-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ナフトキシ)-6-プロピルピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ナフトキシ)-6-プロピルピリジンの合成
DMF 5ml中、2-ナフトール122mg (0.85mmol)に60%水素化ナトリウム50mg (1.25mmol)を加え室温で15分間攪拌した。2-クロロ-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-プロピルピリジン201mg (0.70mmol)をDMF 2mlに溶解して滴下し、室温で2時間攪拌した。減圧下でDMFを留去後1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:クロロホルム=1:2)で精製し表題化合物を得た。

収量: 124mg (0.31mmol)、収率: 37.1%

MS(ESI, m/z) 395 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 0.85-0.90 (3H, t), 1.56-1.68 (2H, m), 2.

58-2.63(2H, t)、3.89(3H, s)、6.97(1H, s)、7.04-7.07(2H, d)、7.35-7.39(1H, m)、7.44-7.53(2H, m)、7.62-7.70(3H, m)、7.80-7.90(3H, m)

【0087】2) 4-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ナフトキシ)-6-プロピルピリジン-3-アルデヒドの合成

3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ナフトキシ)-6-プロピルピリジン 118 mg

(1.00 mmol) をベンゼン 7 ml に溶解し室温で水素化ジイソブチルアルミニウム 1 M ヘキサン溶液 0.95 ml (0.95 mmol) を加え室温で2時間攪拌した。メタノール 1.0 ml、水 3 ml を加え20分間攪拌した。沈澱を濾過し濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 4:1) で精製し表題化合物を得た。

収量: 98 mg (0.25 mmol)、収率: 83.3%
H-NMR(CDC13): 0.85-0.90(3H, t)、1.54-1.68(2H, m)、2.53-2.63(2H, m)、3.88(3H, s)、6.58-7.02(3H, m)、7.26-7.88(9H, m)、10.31(1H, s)

【0088】3) 4-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ナフトキシ)-6-プロピルピリジン-3-カルボン酸の合成

塩化メチレン 1.8 ml、水 0.9 ml 中 4-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ナフトキシ)-6-プロピルピリジン-3-アルデヒド 98 mg (0.25 mmol) に氷浴下 2-メチル-2-ブテン 0.21 ml (1.98 mmol)、アミド硫酸 70 mg (0.72 mmol)、亜塩素酸ナトリウム 141 mg (1.56 mmol) を加え室温で30分間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール 50:1) で精製し表題化合物を得た。

収量: 71 mg (0.17 mmol)、収率: 68.7%
MS(ESI, m/z) 414(MH+)

H-NMR(CDC13): 0.85-0.90(3H, t)、1.55-1.70(2H, m)、2.56-2.61(2H, t)、3.81(3H, s)、6.91-6.98(3H, m)、7.28-7.60(6H, m)、7.71-7.87(3H, m)

【0089】実施例 11 6-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 1-(4-メトキシフェニル)-3-オキソペンタノールの合成

THF 30 ml、リチウムビストリメチルシリルアミド 1 M-THF 溶液 17 ml に-78℃でTHF 15 ml に溶解した2-ブタノン 1.35 ml (15.1 mmol) を10分間で滴下した。滴下終了20分後 p-アニスアルデヒド 1.80 ml (14.8 mmol) を加え

-78℃から-30℃まで徐々に温度を上げながら1時間攪拌した。2規定塩酸 15 ml で反応を止め、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 6:1) で精製し表題化合物を得た。

収量: 1.90 g (9.12 mmol)、収率: 61.6%

H-NMR(CDC13): 1.04-1.09(3H, t)、2.41-2.50(2H, qua)、2.78-2.85(2H, m)、3.21-3.22(1H, d)、3.80(3H, s)、5.08-5.15(1H, m)、6.87-6.90(2H, d)、7.27-7.30(2H, d)

【0090】2) 1-(4-メトキシフェニル)-1-ペンテン-3-オンの合成

トルエン 60 ml 中、1-(4-メトキシフェニル)-3-オキソペンタノール 1.90 g (9.12 mmol) と無水硫酸マグネシウム 3.73 g (31.0 mmol) を1晩還流した。濾過、酢酸エチルで洗浄し濾液を減圧下濃縮した。残渣を精製せずに次の反応に用いた。

20 収量: 1.67 g (8.78 mmol)、収率: 96.3%

MS(ESI, m/z) 191(MH+)

H-NMR(CDC13): 1.14-1.19(3H, t)、2.64-2.72(2H, qua)、3.84(3H, s)、6.61-6.66(1H, d)、6.90-6.93(2H, d)、7.48-7.51(2H, d)、7.50-7.55(1H, m)

【0091】3) 3-シアノ-6-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-ピリドンの合成

DMSO 20 ml 中、シアノアセトアミド 743 mg (8.84 mmol) に t-ブトキシカリウム 992 mg (8.84 mmol) ついで DMSO 5 ml に溶解した 1-(4-メトキシフェニル)-1-ペンテン-3-オン 1.67 g (8.78 mmol) を加え室温で30分間攪拌した。t-ブトキシカリウム 2.98 g (26.6 mmol) を加えた後、酸素ガスを1分間バブリングしさらに室温常圧酸素雰囲気下で2時間攪拌した。2規定塩酸を加え析出した結晶を濾取、水、ヘキサンで洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量: 1.24 g (4.88 mmol)、収率: 55.6%

40 MS(ESI, m/z) 255(MH+)

H-NMR(CDC13): 1.35-1.40(3H, t)、2.74-2.83(2H, qua)、3.88(3H, s)、6.28(1H, s)、7.00-7.03(2H, d)、7.59-7.62(2H, d)

【0092】4) 2-クロロ-3-シアノ-6-エチル-4-(4-メトキシフェニル)ピリジンの合成

3-シアノ-6-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-ピリドン 1.22 g (4.80 mmol) にオキシ塩化リン 22 ml、N,N-ジメチルアニリン 0.61 ml (4.81 mmol) を加え100℃で2.5時間加熱した。オキシ塩化リンを留去後水を加え

エーテル抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣を精製せずに次の反応に用いた。

収量：795mg (2.91mmol)、収率：60.6%

MS (ESI, m/z) 273 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.32-1.37 (3H, t), 2.84-2.92 (2H, qua), 3.88 (3H, s, MeO), 7.03-7.06 (2H, d), 7.20 (1H, s), 7.55-7.58 (2H, d)

【0093】5) 3-シアノ-6-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジンの合成

DMF 7ml 中、セサモール 221mg (1.60mmol) に 60% 水素化ナトリウム 80mg (2.0mmol) を加え室温で 10 分間攪拌した。2-クロロ-3-シアノ-6-エチル-4-(4-メトキシフェニル)ピリジン 408mg (1.50mmol) を DMF 5ml に溶解して滴下し、室温で 2 時間攪拌した。減圧下で DMF を留去後 1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル 4 : 1) で精製し表題化合物を得た。

収量：400mg (1.07mmol)、収率：71.2%

MS (ESI, m/z) 375 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.17-1.22 (3H, t), 2.65-2.75 (2H, qua), 3.88 (3H, s), 6.01 (2H, s, OCH₂O), 6.63-6.83 (3H, m), 6.94 (1H, s), 7.02-7.05 (2H, d), 7.59-7.62 (2H, d)

【0094】6) 6-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン-3-アルデヒドの合成

3-シアノ-6-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン 393mg (1.05mmol) をベンゼン 10ml に溶解し室温で水素化ジイソブチルアルミニウム 1M ヘキサン溶液 3.15ml (3.15mmol) を加え室温で 2 時間攪拌した。メタノール 1ml、水 3ml を加え 20 分間攪拌した。沈澱を濾過し濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル 6 : 1) で精製し表題化合物を得た。

収量：84mg (0.22mmol)、収率：21.1%

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.17-1.22 (3H, t), 2.64-2.72 (2H, qua), 3.87 (3H, s, MeO), 6.00 (2H, s), 6.62-6.82 (3H, m), 6.84 (1H, s), 6.97-7.00 (2H, d), 7.30-7.33 (2H, d), 10.24 (1H, s, CHO)

【0095】7) 6-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

塩化メチレン 1.8ml、水 0.9ml 中 6-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン-3-アルデヒド 84mg (0.22mmol) に氷浴下 2-メチル-2-ブテン 0.21ml (1.98mmol)、アミド硫酸 70mg (0.72mmol)、亜塩素酸ナトリウム 140mg (1.55mmol) を加え室温で 20 分間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール 9 : 1) で精製し表題化合物を得た。

収量：56mg (0.14mmol)、収率：63.5%

MS (ESI, m/z) 394 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.08-1.13 (3H, t), 2.51-2.61 (2H, qua), 3.60 (3H, s, MeO), 5.87 (2H, s), 6.38-6.59 (3H, m), 6.62-6.65 (2H, d), 6.70 (1H, s), 7.27-7.30 (2H, d)

【0096】実施例 12 6-プロピル-4-(4-イソプロピルオキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 4-イソプロピルオキシベンズアルデヒドの合成
4-ヒドロキシベンズアルデヒド 5.0g (44.6mmol)、炭酸カリウム 6.0g (55.0mmol)、イソプロピルブロミド 6.0ml (63.9mmol)、DMF 80ml の混合物を 50℃ で一晩攪拌する。酢酸エチルで薄め不溶物を濾過する。減圧下溶媒を留去し残渣をエーテルに溶解する。1 規定水酸化ナトリウム溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去すると表題化合物を得た。

収量：6.12g、収率：83.6%

【0097】2) 1-(4-イソプロピルオキシフェニル)-3-オキソ-1-ヘキサノールの合成

アルゴン雰囲気下、-70℃ でリチウムビストリメチルシリルアミドの 1M ヘキサン溶液 22ml を THF 10ml に加える。2-ヘプタノン 2.1ml (19.8mmol) の THF 10ml 溶液を滴下し 10 分間攪拌する。4-ヒドロキシベンズアルデヒド 1.64g (10.0mmol) を加え 1 時間攪拌した後に 1 規定塩酸を加え反応を停止する。酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン 1 : 3) に付し表題化合物を得た。

収量：1.40g、収率：55.9%

【0098】3) 1-(4-イソプロピルオキシフェニル)-1-ヘキセン-3-オンの合成

1-(4-イソプロピルオキシフェニル)-3-オキソ

37

1-ヘキサノール1.40g (5.6mmol)をトルエン30mlに溶解し無水硫酸マグネシウム4.0g、p-トルエンスルホン酸30mgを加え90℃で1時間攪拌する。濾過し減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン 1：4）に付し表題化合物を得た。

収量：1.09g、収率：83.4%

MS(ESI, m/z) 233 (MH⁺)

H-NMR(CDC13)：0.95 (3H, t)、1.35 (6H, d)、1.71 (2H, sex)、2.62 (2H, t)、4.59 (1H, m)、6.62 (1H, d)、6.88 (2H, d)、7.47 (2H, d)、7.51 (1H, d)

【0099】4) 6-プロピル-3-シアノ-4-(4-イソプロピルオキシフェニル)-2-ピリドン¹⁰の合成
アルゴン雰囲気下、室温でシアノアセトアミド400mg (4.8mmol)、t-ブトキシカリウム530mg (4.7mmol)のDMSO10ml溶液に1-(4-イソプロピルオキシフェニル)-5-メチル-1-ヘキセン-3-オン1.09g (4.7mmol)のDMSO20mlを加え15分間攪拌する。t-ブトキシカリウム1.58g (14.1mmol)を加え1分間酸素をバブリングする。酸素雰囲気下1時間攪拌した後、1規定塩酸氷冷下加え析出した結晶を濾取する。水で洗い減圧下乾燥し表題化合物を得た。この化合物は精製せずに以下の反応に用いる。

収量：910mg、収率：65.3%

MS(ESI, m/z) 297 (MH⁺)

H-NMR(CDC13)：1.04 (3H, t)、1.38 (6H, d)、2.00 (2H, sex)、2.68 (2H, t)、4.63 (1H, m)、6.25 (1H, s)、6.98 (2H, d)、7.59 (2H, d)

【0100】5) 6-プロピル-3-シアノ-4-(4-イソプロピルオキシフェニル)-2-クロロピリジンの合成

6-プロピル-3-シアノ-4-(4-イソプロピルオキシフェニル)-2-ピリドン910mg (3.1mmol)をオキシ塩化リン6mlに溶解し90℃で一晩攪拌する。オキシ塩化リンを減圧下留去し残渣を酢酸エチルに溶解する。飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去し表題化合物を得た。このものは精製せずに以下の反応に利用した。

収量：1.10g

MS(ESI, m/z) 315 (MH⁺)

H-NMR(CDC13)：1.00 (3H, t)、1.38 (6H, d)、1.70 (2H, sex)、2.72 (2H, t)、4.64 (1H, m)、7.01 (2H, d)、7.18 (1H, s)、7.55 (2H, d)

【0101】6) 6-プロピル-3-シアノ-4-(4-イソプロピルオキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジンの合成

セサモール290mg (2.1mmol)、水素化ナトリウム170mg (60%オイルディスパーション、

38

4.2mmol)より作成したフェノキシドイオンのDMF5ml溶液に6-プロピル-3-シアノ-4-(4-イソプロピルオキシフェニル)-2-クロロピリジン620mgをDMF10mlに溶解して加えアルゴン雰囲気下室温で2時間攪拌する。減圧下溶媒を留去し、残渣をエーテルに溶解し1規定水酸化ナトリウム溶液、水、飽和食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン 1：4）に付し表題化合物を得た。

収量：110mg、収率：6-プロピル-3-シアノ-4-(4-イソプロピルオキシフェニル)-2-ピリドンより15.3%

MS(ESI, m/z) 417 (MH⁺)

H-NMR(CDC13)：0.90 (3H, t)、1.38 (6H, d)、2.24 (2H, sex)、2.62 (2H, t)、4.63 (1H, m)、6.01 (2H, s)、6.66 (1H, dd)、6.74 (1H, d)、6.80 (1H, d)、6.92 (1H, s)、7.00 (2H, d)、7.59 (2H, d)

【0102】7) 6-プロピル-4-(4-イソプロピルオキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-アルデヒドの合成
6-プロピル-3-シアノ-4-(4-イソプロピルオキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン110mg (0.26mmol)をベンゼン5mlに溶解しアルゴン雰囲気下室温で水素化ジイソブチルアルミニウム1Mヘキサン溶液1.0ml (1.0mmol)を滴下する。室温で1時間攪拌しメタノールと水で反応を停止する。室温で1時間攪拌し、不溶物をセライトを用いて濾過する。濾液を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン 1：4）に付し表題化合物を得た。このものは分離困難な不純物を含むがこれ以上精製せずに以下の反応に用いる。

収量：80mg

MS(ESI, m/z) 420 (MH⁺)

【0103】8) 6-プロピル-4-(4-イソプロピルオキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

6-プロピル-4-(4-イソプロピルオキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-アルデヒド80mgを塩化メチレン2ml、水1mlに溶解し、0℃で2-メチル-2-ブテン0.12ml (1.1mmol)、アミド硫酸30mg (0.31mmol)、亜塩素酸ナトリウム80mg (0.70mmol)を加え室温に戻して20分間攪拌する。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン 1：1）に付し表題化合物を得た。

収量: 13 mg、収率: 6-プロピル-3-シアノ-4-(4-イソプロピルオキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジンより 1.5%

MS (ESI, m/z) 436 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃): 0.88 (3H, t), 1.34 (6H, d), 1.64 (2H, sex), 2.60 (2H, t), 4.55 (1H, m), 5.97 (2H, s), 6.61 (1H, dd), 6.73 (1H, d), 6.75 (1H, d), 6.84 (1H, s), 6.88 (2H, d), 7.38 (2H, d)

【0104】実施例13 4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 1-(4-メトキシフェニル)-1-ブテニル-3-オンの合成

アセトニルトリフェニルホスホニウム クロリド 3.91 g (11.0 mmol) を THF (30 ml) に溶かし 60% 水素化ナトリウム 4.40 mg (11.0 mmol) を 0℃ にて加えた。室温に戻し、1時間撹拌した後、P-*p*-アニスアルデヒド 1 g (7.34 mmol) を加え 1晩撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機相を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して黄褐色結晶の粗製生成物を得た。これをシリカゲル上でヘキサン/酢酸エチル (5:1) を用いて精製し表題化合物を得た。

収量: 1.15 g、収率: 59%

MS (ESI, m/z) 177 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃): 2.36 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.61 (1H, d), 6.92 (2H, d), 7.45-7.51 (3H, m)

【0105】2) 3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-ピリドン-3-アルデヒドの合成

α-シアノアセトアミド 6.04 mg (7.18 mmol) を DMSO 30 ml に溶かし、アルゴン雰囲気下、*t*-ブトキシカリウム 7.33 mg (6.53 mmol)、1-(4-メトキシフェニル)-1-ブテニル-3-オン 1.15 g (6.53 mmol) を室温にて順次加えて、15分間撹拌した。TLCにて原料の消失を確認した後、*t*-ブトキシカリウム 2.20 g (19.6 mmol) を加え、酸素を1分間バブリングし、酸素雰囲気下1時間撹拌した。反応溶液に3規定塩酸を20 ml 加えて1時間撹拌すると、黄土色結晶物質が析出した。この結晶物質を吸引濾過し、水、ヘキサン/酢酸エチル (1:1) 混合液で順次洗浄し、100℃において1晩乾燥させて表題化合物を得た。

収量: 990 mg、収率: 67%

H-NMR (CD₃OD): 2.65 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.39 (1H, s), 7.06 (2H, d), 7.63 (2H, d)

【0106】3) 2-クロロ-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチルピリジンの合成

3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチ

ル-2-ピリドン 990 mg (4.38 mmol) にオキシ塩化リン 10 ml を加え、120℃にて12時間撹拌した。この後、減圧下にてオキシ塩化リンを留去し、残渣を酢酸エチル中に加え、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して、表題化合物を得た。

収量: 900 mg、収率: 79%

MS (ESI, m/z) 259 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃): 2.63 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.06 (2H, d), 7.04 (1H, s), 7.56 (2H, d)

【0107】4) 3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジンの合成

アルゴン雰囲気下、セサモール 400 mg (2.90 mmol) を DMF 10 ml に溶かし、60% 水素化ナトリウム 1.16 mg (2.90 mmol) を 0℃ にて加え、1時間撹拌した。この後、2-クロロ-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-ピリジン 500 mg (1.93 mmol) を加え、80℃にて3時間撹拌した。反応溶液を水にあげ、酢酸エチルで有機層を抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー

(溶離液 ヘキサン: 酢酸エチル 3:1) に付し、表題化合物を得た。

収量: 260 mg、収率: 37%

MS (ESI, m/z) 361 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃): 2.44 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.01 (2H, s), 6.62-6.74 (3H, m), 6.81 (1H, d), 6.95 (1H, s), 7.03 (2H, d), 7.60 (2H, d)

【0108】5) 4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-アルデヒドの合成

アルゴン雰囲気下、塩化メチレン 10 ml 中、3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン 260 mg (0.722 mmol) を溶かし、水素化ジイソブチルアルミニウム 1Mヘキサン溶液 2.16 ml を 0℃ にて加え、室温にて1晩撹拌した。この後水 1 ml を加え1時間撹拌した後、セライト濾過し残渣を酢酸エチルにて洗浄した。濾液を減圧下にて溶媒留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液 ヘキサン: 酢酸エチル 5:1) に付し、表題化合物を得た。

収量: 190 mg、収率: 72%

MS (ESI, m/z) 364 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃): 2.42 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.00 (2H, s), 6.61-6.85 (3H, m), 6.98 (2H, d), 7.30 (2H, d), 10.2 (1H, s)

【0109】6) 4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-カルボン酸の合成

4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-アルデヒド190mg (0.523mmol)を水5ml, 塩化メチレン10mlに溶かし、氷冷下、2-メチルブテン213mg (3.03mmol), アミド硫酸76mg (0.785mmol), 亜塩素酸ナトリウム165mg (1.83mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、塩化メチレンにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液:クロロホルム:メタノール 9:1)にて精製し、表題化合物を得た。

収量: 45mg、収率: 23%

MS(ESI, m/z) 380(MH⁺)

¹H-NMR(CDC13): 2.37(3H, s), 3.77(3H, s), 5.95(2H, s), 6.55-6.73(3H, m), 6.85(3H, t), 7.38(2H, d)

【0110】実施例14 4-(4-メトキシフェニル)-2-(1-ナフトキシ)-6-プロピルピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-(1-ナフトキシ)-6-プロピルピリジンの合成
DMF 5ml中、1-ナフトール123mg (0.85mmol)に60%水素化ナトリウム50mg (1.25mmol)を加え室温で15分間攪拌した。2-クロロ-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-プロピルピリジン202mg (0.70mmol)をDMF 2mlに溶解して滴下し、室温で2時間攪拌した。減圧下でDMFを留去後1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:クロロホルム=1:2)で精製し表題化合物を得た。

収量: 193mg (0.49mmol)、収率: 69.6%

MS(ESI, m/z) 395(MH⁺)

¹H-NMR(CDC13): 0.85-0.90(3H, t), 1.45-1.55(2H, m), 2.48-2.56(2H, m), 3.90(3H, s), 6.94(1H, s), 7.05-7.08(2H, d), 7.26-7.53(7H, m), 7.65-7.68(2H, d)

【0111】2) 4-(4-メトキシフェニル)-2-(1-ナフトキシ)-6-プロピルピリジン-3-カルボン酸の合成

3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-(1-ナフトキシ)-6-プロピルピリジン193mg (0.49mmol)をベンゼン5mlに溶解し室温で水素化ジイソブチルアルミニウム1Mヘキサン溶液1.50ml (1.50mmol)を加え室温で2時間攪拌した。メタノール1.0ml、水3mlを加え20分間攪拌した。沈澱を濾過し濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル

6:1)で精製し対応するピリジンアルデヒドを得た。これを塩化メチレン2ml、水1mlに溶解し、氷浴下2-メチル-2-ブテン0.22ml (2.08mmol)、アミド硫酸90mg (0.93mmol)、亜塩素酸ナトリウム160mg (1.77mmol)を加え室温で40分間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 30:1)で精製し表題化合物を得た。

収量: 25mg (0.06mmol)、収率: 12.2%

MS(ESI, m/z) 414(MH⁺)

¹H-NMR(CDC13): 0.73-0.78(3H, t), 1.38-1.54(2H, m), 2.42-2.48(2H, t), 3.59(3H, s), 6.70-6.79(3H, m), 7.14-7.43(6H, m), 7.60-7.63(1H, d), 7.77-7.80(1H, d), 7.99-8.02(1H, d)

【0112】実施例15 4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-ピリドンの合成
DMSO 40ml中、シアノアセトアミド1.75g (20.8mmol)にt-ブトキシカリウム2.35g (20.9mmol)についてDMSO 10mlに溶解した4-メトキシケイ皮アルデヒド3.37g (20.8mmol)を加え室温で30分間攪拌した。t-ブトキシカリウム7.05g (62.8mmol)を加えた後、酸素ガスを2分間バブリングしさらに室温常圧酸素雰囲気下で2時間攪拌した。2規定塩酸を加え析出した結晶を濾取、水、ヘキサンで洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量: 3.58g (15.8mmol)、収率: 76.0%

MS(ESI, m/z) 227(MH⁺)

¹H-NMR(CDC13+CD3OD): 3.89(3H, s, MeO), 6.43-6.46(1H, d), 7.02-7.05(2H, d), 7.53-7.55(1H, d), 7.61-7.64(2H, d)

【0113】2) 2-クロロ-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)ピリジンの合成

3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-ピリドン3.50g (15.5mmol)にオキシ塩化リン60ml、N,N-ジメチルアニリン2.05ml (16.2mmol)を加え100℃で1.5時間加熱した。オキシ塩化リンを留去後水を加えエーテル抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣を精製せずに次の反応に用いた。

収量: 2.46g (10.0mmol)、収率: 64.8%

MS (ESI, m/z) 245 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) : 3.89 (3H, s, MeO)、7.04-7.07 (2H, d)、7.35-7.37 (1H, d)、7.57-7.60 (2H, d)、8.51-8.53 (1H, d)

【0114】3) 3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジンの合成

DMF 10 ml 中、セサモール 298 mg (2.16 mmol) に60%水素化ナトリウム 100 mg (2.50 mmol) を加え室温で20分間攪拌した。2-クロロ-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)ピリジン 489 mg (2.0 mmol) をDMF 2 ml に溶解して滴下し、室温で5.5時間攪拌した。減圧下でDMFを留去後2規定塩酸を加え析出した結晶を濾過、酢酸エチルで洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量：406 mg (1.17 mmol)、収率：58.6%

MS (FAB, m/z) 347 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) : 3.89 (3H, s, MeO)、6.02 (2H, s)、6.65-6.86 (3H, m)、7.03-7.12 (3H, m)、7.62-7.65 (2H, d)、8.25-8.26 (1H, d)

【0115】4) 4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン 205 mg (0.59 mmol) を塩化メチレン 15 ml に溶解し室温で水素化ジイソブチルアルミニウム 1Mヘキサン溶液 1.8 ml (1.8 mmol) を加え室温で3時間攪拌した。メタノール 0.5 ml、水 1 ml を加え20分間攪拌した。沈澱を濾過し濾液を減圧下濃縮した。残渣を塩化メチレン 10 ml、水 5 ml に溶解し氷浴下2-メチル-2-ブテン 0.45 ml (4.25 mmol)、アミド硫酸 190 mg (1.96 mmol)、亜塩素酸ナトリウム 350 mg (3.87 mmol) を加え室温で30分間攪拌した。水を加え、クロロホルムで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた結晶をクロロホルムで洗浄し表題化合物を得た。

収量：98 mg (0.27 mmol)、収率：45.4%

MS (ESI, m/z) 366 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) : 3.82 (3H, s, MeO)、6.06 (2H, s)、6.56-6.60 (1H, m)、6.78-6.79 (1H, d)、6.90-6.93 (1H, d)、7.06-7.09 (2H, d)、7.17-7.19 (1H, d)、7.48-7.51 (2H, d)、8.14-8.16 (1H, d)

【0116】実施例16 6-エチル-2-(3,4-ジメトキシフェノキシ)-4-(4-メトキシフェニル)ピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 3-シアノ-6-エチル-2-(3,4-ジメトキシ

シフェノキシ)-4-(4-メトキシフェニル)ピリジンの合成

DMF 5 ml 中、3,4-ジメトキシフェノール 157 mg (1.02 mmol) に60%水素化ナトリウム 60 mg (1.5 mmol) を加え室温で10分間攪拌した。2-クロロ-3-シアノ-6-エチル-4-(4-メトキシフェニル)ピリジン 191 mg (0.70 mmol) をDMF 3 ml に溶解して滴下し、室温で11時間攪拌した。減圧下でDMFを留去後1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル 3：1) で精製し表題化合物を得た。

収量：176 mg (0.45 mmol)、収率：64.3%

MS (ESI, m/z) 391 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) : 1.17-1.22 (3H, t)、2.65-2.73 (2H, qua)、3.87 (3H, s)、3.88 (3H, s)、3.91 (3H, s)、6.78-6.90 (3H, m)、6.95 (1H, m)、7.03-7.06 (2H, d)、7.60-7.63 (2H, d)

【0117】2) 6-エチル-2-(3,4-ジメトキシフェノキシ)-4-(4-メトキシフェニル)ピリジン-3-アルデヒドの合成

3-シアノ-6-エチル-2-(3,4-ジメトキシフェノキシ)-4-(4-メトキシフェニル)ピリジン 175 mg (0.45 mmol) をベンゼン 8 ml に溶解し室温で水素化ジイソブチルアルミニウム 1Mヘキサン溶液 1.35 ml (1.35 mmol) を加え室温で3時間攪拌した。メタノール 1 ml、水 2 ml を加え15分間攪拌した。沈澱を濾過し濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル 4：1) で精製し表題化合物を得た。

収量：86 mg (0.22 mmol)、収率：48.4%

H-NMR (CDCl₃) : 1.16-1.22 (3H, t)、2.64-2.72 (2H, qua)、3.87 (3H, s)、3.88 (3H, s)、3.91 (3H, s)、6.73-6.90 (4H, m)、6.98-7.01 (2H, d)、7.31-7.34 (2H, d)、10.26 (1H, s, CHO)

【0118】3) 6-エチル-2-(3,4-ジメトキシフェノキシ)-4-(4-メトキシフェニル)ピリジン-3-カルボン酸の合成

塩化メチレン 2 ml、水 1 ml 中6-エチル-2-(3,4-ジメトキシフェノキシ)-4-(4-メトキシフェニル)ピリジン-3-アルデヒド 110 mg (0.28 mmol) に氷浴下2-メチル-2-ブテン 0.22 ml (2.08 mmol)、アミド硫酸 80 mg (0.82 mmol)、亜塩素酸ナトリウム 160 mg (1.77 mmol) を加え室温で4時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール 9：1) で

精製し表題化合物を得た。

収量：17mg (0.04mmol)、収率：20.2%

MS(ESI, m/z) 410(MH⁺)

H-NMR(CDC13) : 1.09-1.14(3H, t)、2.52-2.60(2H, qua)、3.60(3H, s)、3.62(3H, s)、3.80(3H, s)、6.52-6.80(6H, m)、7.32-7.35(2H, d)

【0119】実施例17 6-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-フェノキシピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 3-シアノ-6-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-フェノキシピリジンの合成

DMF 5ml中、フェノール82mg (0.87mmol)に60%水素化ナトリウム55mg (1.38mmol)を加え室温で15分間攪拌した。2-クロロ-3-シアノ-6-エチル-4-(4-メトキシフェニル)ピリジン171mg (0.63mmol)をDMF 3mlに溶解して滴下し、室温で1晩攪拌した。減圧下でDMFを留去後1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル 6:1)で精製し表題化合物を得た。

収量：74mg (0.22mmol)、収率：35.8%

MS(ESI, m/z) 331(MH⁺)

H-NMR(CDC13) : 1.16-1.21(3H, t)、2.65-2.72(2H, qua)、3.88(3H, s)、6.95(1H, s)、7.03-7.06(2H, d)、7.20-7.28(3H, m)、7.38-7.44(2H, m)、7.61-7.64(2H, d)

【0120】2) 6-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-フェノキシピリジン-3-カルボン酸の合成

3-シアノ-6-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-フェノキシピリジン74mg (0.22mmol)をベンゼン5mlに溶解し室温で水素化ジイソブチルアルミニウム1Mヘキサン溶液0.7ml (0.7mmol)を加え室温で2時間攪拌した。メタノール0.5ml、水1mlを加え15分間攪拌した。沈澱を濾過し濾液を減圧下濃縮した。残渣を塩化メチレン3ml、水1mlに溶解し氷浴下2-メチル-2-ブテン0.2ml (1.89mmol)、アミド硫酸75mg (0.77mmol)、亜塩素酸ナトリウム151mg (1.67mmol)を加え室温で40分間攪拌した。水を加え、クロロホルムで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール 9:1)で精製し表題化合物を得た。

収量：32mg (0.09mmol)、収率：40.9%

MS(ESI, m/z) 350(MH⁺)

H-NMR(CDC13) : 1.09-1.14(3H, t)、2.52-2.63(2H, qua)、

3.62(3H, s)、6.68-6.77(3H, m)、6.97-7.06(3H, m)、7.13-7.22(2H, m)、7.33-7.36(2H, d)

【0121】実施例18 6-メチル-4-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 1-(3,5-ジメトキシフェニル)-1-ブテン-3-オンの合成

3,5-ジメトキシベンズアルデヒド1.0g (6.0mmol)、アセトニルトリフェニルホスホニウムクロリド2.6g (7.3mmol)、ナトリウムエトキシド500mg (7.3mmol)をエタノール10mlに溶解し、アルゴン雰囲気下室温で、1.5時間攪拌する。エタノールを減圧下に留去し得られる残渣を酢酸エチルで抽出する。水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン 1:3から1:1)に付し表題化合物を得た。

収量：1.00g、収率：80.0%

MS(ESI, m/z) 207(MH⁺)

H-NMR(CDC13) : 2.38(3H, s)、3.82(6H, s)、6.52(1H, m)、6.66(2H, m)、6.65(1H, d)、7.42(1H, d)

【0122】2) 6-メチル-3-シアノ-4-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-ピリドンの合成

アルゴン雰囲気下、室温でシアノアセトアミド410mg (4.9mmol)、t-ブトキシカリウム550mg (4.9mmol)のDMSO 5ml溶液に1-(3,5-ジメトキシフェニル)-1-ブテン-3-オン1.0g (4.8mmol)のDMSO 10mlを加え15分間攪拌する。t-ブトキシカリウム1.63g (13.3mmol)を加え1分間酸素をバブリングする。酸素雰囲気下1時間攪拌した後、1規定塩酸を氷浴下に加え析出した結晶を濾取する。水で洗い減圧下乾燥し表題化合物を得た。この化合物は精製せずに以下の反応に用いる。

収量：960mg、収率：74.0%

MS(ESI, m/z) 271(MH⁺)

H-NMR(CDC13) : 2.50(3H, s)、3.84(6H, s)、6.28(1H, s)、6.58(1H, s)、6.71(2H, s)

【0123】3) 6-メチル-3-シアノ-4-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-クロロピリジンの合成

6-メチル-3-シアノ-4-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-ピリドン960mg (3.6mmol)をオキシ塩化リン10mlに溶解し100℃で一晩攪拌する。オキシ塩化リンを減圧下留去し残渣を酢酸エチルに溶解する。飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去し表題化合物を得た。このものは精製せずに以下の反応に利用した。

収量：860mg

MS(ESI, m/z) 289 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 2.65 (3H, s), 3.85 (6H, s), 6.60 (1H, t), 6.68 (2H, d), 7.23 (1H, s)

【0124】4) 6-メチル-3-シアノ-4-(3, 5-ジメトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジンの合成

セサモール490mg (3.5mmol)、水素化ナトリウム280mg (60%オイルディスパーション、7.0mmol)より作成したフェノキシドイオンのDMF10ml溶液に6-メチル-3-シアノ-4-

(3, 5-ジメトキシフェニル)-2-クロロピリジン860mgをDMF10mlに溶解して加えアルゴン雰囲気下室温で1時間攪拌する。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(酢酸エチル:ヘキサン 1:3)に付し表題化合物を得た。

収量: 70mg、収率: 6-メチル-3-シアノ-4-(3, 5-ジメトキシフェニル)-2-ピリドンより49.8%

MS(ESI, m/z) 391 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 2.45 (3H, s), 3.86 (6H, s), 6.02 (2H, s), 6.59 (1H, t), 6.67 (1H, dd), 6.74 (3H, m), 6.82 (1H, d), 6.97 (1H, s)

【0125】5) 6-メチル-4-(3, 5-ジメトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-アルデヒドの合成

6-メチル-3-シアノ-4-(3, 5-ジメトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン70mg (0.18mmol)をベンゼン10mlに溶解しアルゴン雰囲気下室温で水素化ジソブチルアルミニウム1Mヘキサン溶液0.55ml

(0.55mmol)を滴下する。室温で2時間攪拌しメタノールと水で反応を停止する。室温で1時間攪拌し、不溶物をセライトを用いて濾過する。濾液を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:3)に付し表題化合物を得た。このものは分離困難な不純物を含むがこれ以上精製せずに以下の反応に用いる。

収量: 60mg

【0126】6) 6-メチル-4-(3, 5-ジメトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

6-メチル-4-(3, 5-ジメトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-アルデヒド60mgを塩化メチレン2ml、水1mlに溶解し、0℃で2-メチル-2-ブテン0.1ml (0.94mmol)、アミド硫酸20mg (0.21mmol)、亜塩素酸ナトリウム60mg (0.5

2mmol)を加え室温に戻して30分間攪拌する。酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:1)に付し表題化合物を得た。

収量: 6mg、収率: 6-メチル-3-シアノ-4-(3, 5-ジメトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジンより8.1%

MS(ESI, m/z) 410 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 2.41 (3H, s), 3.77 (6H, s), 5.98 (2H, s), 6.48 (1H, br), 6.58-6.62 (3H, m), 6.70 (1H, m), 6.76 (1H, d), 7.89 (1H, s)

【0127】実施例19 6-メチル-4-(4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-3-メトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メトキシベンズアルデヒドの合成

バニリン1.52g (10.0mmol)、エチレンカーボネート0.7ml (10.5mmol)、炭酸カリウム1.38g (10.0mmol)のDMF10ml溶液をアルゴン雰囲気下90℃で2日間攪拌する。減圧下DMFを留去し残渣をクロロホルムに溶解し不溶物をセライトを用いて濾過する。減圧下溶媒を留去し得られる結晶を酢酸エチル:ヘキサン1:1で洗浄し表題化合物を得た。

収量: 1.17g、収率: 59.6%

MS(ESI, m/z) 197 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 2.35 (1H, br), 3.93 (3H, s), 4.06 (2H, br t), 4.24 (2H, t), 7.11 (1H, d), 7.43-7.47 (3H, m), 9.85 (1H, s)

【0128】2) 4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-3-メトキシベンズアルデヒドの合成

4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メトキシベンズアルデヒド1.17g (6.0mmol)をDMF10mlに溶解し、アルゴン雰囲気下、0℃で水素化ナトリウム290mg (60%オイルディスパーション、7.3mmol)、臭化ベンジル0.85ml (7.1mmol)を加え20分攪拌する。減圧下溶媒を留去し水を加える。酢酸エチルで抽出し水、飽和食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し表題化合物を得た。

収量: 1.56g、収率: 90.8%

MS(ESI, m/z) 287 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 3.90 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.29 (2H, t), 4.64 (2H, s), 7.01 (1H, d), 7.25-7.36 (5H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 9.85 (1H, s)

【0129】3) 4-(4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-3-メトキシフェニル)-1-ブテン-3-オ

ンの合成

4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-3-メトキシベンズアルデヒド1.56g(5.4mmol)、アセトニトリフエニルホスホニウムクロリド2.32g(6.5mmol)、ナトリウムエトキシド450mg(6.6mmol)をエタノール10mlに溶解し、アルゴン雰囲気下室温で、2日間攪拌する。エタノールを減圧下に留去し得られる残渣を酢酸エチルで抽出する。水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:2)に付し表題化合物を得た。

収量: 1.30g、収率: 73.8%

MS(ESI, m/z) 327 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 2.37 (3H, s), 3.85-3.90 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.25 (2H, t), 4.64 (2H, s), 6.60 (1H, d), 6.91 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.09 (1H, dd), 7.25-7.38 (5H, m), 7.45 (1H, d)

【0130】4) 6-メチル-3-シアノ-4-(4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-3-メトキシフェニル)-2-ピリドンの合成

アルゴン雰囲気下、室温でシアノアセトアミド340mg(4.0mmol)、t-ブトキシカリウム450mg(4.0mmol)のDMSO5ml溶液に4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-3-メトキシフェニル-1-ブテン-3-オン1.30g(4.0mmol)のDMSO10mlを加え15分間攪拌する。t-ブトキシカリウム1.35g(12.0mmol)を加え1分間酸素をバブリングする。酸素雰囲気下1時間攪拌した後、1規定塩酸を氷冷下加え析出した結晶を濾取する。水で洗い減圧下乾燥し表題化合物を得た。この化合物は精製せずに以下の反応に用いる。

収量: 1.25g、収率: 80.0%

MS(ESI, m/z) 391 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 2.48 (3H, s), 3.86-4.00 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.28 (2H, t), 4.65 (2H, s), 6.28 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.20 (1H, m), 7.20-7.40 (6H, m)

【0131】5) 6-メチル-3-シアノ-4-(4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-3-メトキシフェニル)-2-クロロピリジンの合成

6-メチル-3-シアノ-4-(4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-3-メトキシフェニル)-2-ピリドン1.25g(3.2mmol)をオキシ塩化リン10mlに溶解し100℃で5時間攪拌する。オキシ塩化リンを減圧下留去し残渣を酢酸エチルに溶解する。飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去し表題化合物を得た。このものは精製せずに以下の反応に利用した。

収量: 870mg

MS(ESI, m/z) 409 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 2.64 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.80-4.00 (2H, m), 4.28 (2H, t), 4.66 (2H, s), 7.03 (1H, d), 7.10-7.40 (8H, m)

【0132】6) 6-メチル-3-シアノ-4-(4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-3-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジンの合成

セサモール440mg(3.2mmol)、水素化ナトリウム250mg(60%オイルディスパーション、6.2mmol)より作成したフェノキシドイオンのDMF10ml溶液に6-メチル-3-シアノ-4-(4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-3-メトキシフェニル)-2-クロロピリジン870mgをDMF10mlに溶解して加えアルゴン雰囲気下室温で2時間攪拌する。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:1)に付し表題化合物を得た。

収量: 260mg、収率: 6-メチル-3-シアノ-4-(4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-3-メトキシフェニル)-2-ピリドンより15.9%

MS(ESI, m/z) 511 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 2.45 (3H, s), 3.90 (2H, t), 3.95 (3H, s), 4.28 (2H, t), 4.65 (2H, s), 6.02 (2H, s), 6.67 (1H, dd), 6.74 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.96 (1H, s), 7.05 (1H, d), 7.19 (1H, dd), 7.20 (1H, d), 7.28-7.40 (5H, m)

【0133】7) 6-メチル-4-(4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-3-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-アルデヒドの合成

6-メチル-3-シアノ-4-(4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-3-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン260mg(0.51mmol)をベンゼン3mlに溶解しアルゴン雰囲気下室温で水素化ジイソブチルアルミニウム1Mヘキサン溶液1.5ml(1.5mmol)を滴下する。室温で2時間攪拌しメタノールと水で反応を停止する。室温で30分攪拌し、不溶物をセライトを用いて濾過する。濾液を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:1)に付し表題化合物を得た。このものは分離困難な不純物を含むがこれ以上精製せずに以下の反応に用いる。

収量: 160mg

MS(ESI, m/z) 514 (MH⁺)

【0134】8) 6-メチル-4-(4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-3-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン

ー3-カルボン酸の合成

6-メチル-4-(4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-3-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-アルデヒド 160mgを塩化メチレン2ml、水1mlに溶解し、0℃で2-メチル-2-ブテン0.23ml(2.2mmol)、アミド硫酸45mg(0.46mmol)、亜塩素酸ナトリウム125mg(1.1mmol)を加え室温に戻して1時間攪拌する。酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:1)に付し表題化合物を得た。

収量: 105mg、収率: 6-メチル-3-シアノ-4-(4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-3-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジンより38.9%

MS(ESI, m/z) 530 (MH+)

H-NMR(CDC13): 2.40 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.80-3.90 (2H, m), 4.18 (2H, br t), 4.62 (2H, s), 5.98 (2H, s), 6.62 (1H, dd), 6.72 (1H, d), 6.76 (1H, d), 6.88 (1H, s), 6.90-6.94 (1H, m), 6.98-7.02 (2H, s), 7.20-7.40 (5H, m)

【0135】実施例20 6-メチル-4-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

6-メチル-4-(4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-3-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-カルボン酸 80mg(0.15mmol)をエタノールに溶解し10%パラジウム炭素50mgを加え水素雰囲気下、室温、1気圧で一晩攪拌する。セライトを用いて触媒をのぞき、減圧下溶媒を留去する。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 9:1

2回展開)に付し表題化合物を得た。

収量: 20mg、収率: 30.1%

MS(ESI, m/z) 440 (MH+)

H-NMR(CDC13): 2.38 (3H, s), 3.46 (1H, s), 3.62 (3H, s), 3.98 (2H, br), 4.14 (2H, br), 5.95 (2H, s), 6.62 (1H, dd), 6.70 (1H, d), 6.73 (1H, d), 6.86 (1H, s), 6.92 (1H, d), 7.02 (2H, m)

【0136】実施例21 4-(2-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-メチルピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 2-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-メトキシベンズアルデヒドの合成

塩化メチレン100ml中、2-ベンジルオキシエタノール3.83g(25.2mmol)、メタンスルホン

酸クロライド3.9ml(50.4mmol)、トリエチルアミン7.7ml(55.2mmol)を室温で1晩攪拌した。2規定塩酸を加え、クロロホルムで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をDMF 5mlに溶解し、DMF 50ml中で2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド3.10g(20.4mmol)と60%水素化ナトリウム888mg(22.2mmol)を室温で20分間攪拌した溶液に加えた。室温で1晩攪拌した後、80℃で4時間加熱攪拌した。減圧下でDMFを留去後2規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 4:1)で精製し表題化合物を得た。

収量: 3.86g(13.5mmol)、収率: 66.2%

H-NMR(CDC13): 3.84(3H, s), 3.86-3.90(2H, m), 4.22-4.26(2H, m), 4.63(2H, s), 6.44-6.58(2H, m), 7.26-7.39(5H, m), 7.81-7.84(1H, d), 10.34-10.35(1H, d)

【0137】2) 1-(2-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-メトキシ)フェニル-1-ブテン-3-オンの合成

アセトニルトリフェニルホスホニウムクロリド6.25g(17.6mmol)、ナトリウムエトキシド1.20g(17.6mmol)と2-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-メトキシベンズアルデヒド3.86g(13.5mmol)をエタノール140ml中で3日間還流した。減圧下でエタノールを留去後2規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 4:1)で精製し表題化合物を得た。

収量: 3.70g(11.3mmol)、収率: 83.9%

MS(ESI, m/z) 327 (MH+)

H-NMR(CDC13): 2.31(3H, s), 3.81(3H, s), 3.88-3.92(2H, m), 4.20-4.24(2H, m), 4.65(2H, s), 6.47-6.56(2H, m), 6.68-6.73(1H, d), 7.26-7.39(5H, m), 7.47-7.50(1H, d), 7.81-7.86(1H, d)

【0138】3) 4-(2-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-メトキシフェニル)-3-シアノ-6-メチル-2-ピリドンの合成

DMSO 20ml中、シアノアセトアミド953mg(11.3mmol)にt-ブトキシカリウム1.27g(11.3mmol)についてDMSO 10mlに溶解した1-(2-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-メトキシ)フェニル-1-ブテン-3-オン3.70g(11.3mmol)を加え室温で30分間攪拌した。t-ブトキシカリウム3.90g(34.8mmol)を加えた後、酸素ガスを2分間バブリングしさらに室温

常圧酸素雰囲気下で 3 時間攪拌した。2 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。

収量：4.05 g (10.4 mmol)、収率：92.0%

MS (ESI, m/z) 391 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) : 2.62 (3H, s)、3.75-3.90 (5H, m)、4.21-4.25 (2H, m)、4.56 (2H, s)、6.44-6.68 (3H, m)、7.24-7.42 (6H, m)

【0139】 4) 4-(2-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-メトキシフェニル)-2

クロロ-3-シアノ-6-メチルピリジンの合成 4-(2-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-メトキシフェニル)-3-シアノ-6-メチル-2-ピリドン

4.05 g (10.4 mmol) にオキシ塩化リン 30 ml、N,N-ジメチルアニリン 1.3 ml (10.3 mmol) を加え 100℃ で 2 時間加熱した。オキシ塩化リンを留去後水を加えエーテルついで酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣を精製せずに次の反応に用いた。

収量：3.02 g (7.38 mmol)、収率：71.0%

MS (ESI, m/z) 409 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) : 2.55 (3H, s)、3.76-3.88 (5H, m)、4.20-4.24 (2H, m)、4.52 (2H, s)、6.59-6.79 (3H, m)、7.19-7.40 (6H, m)

【0140】 5) 4-(2-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-メトキシフェニル)-3-シアノ-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-6-メチルピリジンの合成

DMF 30 ml 中、セサモール 1.14 g (8.25 mmol) に 60% 水素化ナトリウム 280 mg (7.0 mmol) を加え室温で 15 分間攪拌した。4-(2-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-メトキシフェニル)-2-クロロ-3-シアノ-6-メチルピリジン 3.02 g (7.38 mmol) を DMF 20 ml に溶解して滴下し、室温で 7 時間攪拌した。60% 水素化ナトリウム 250 mg (6.25 mmol) を追加しさらに 2 時間攪拌した。減圧下で DMF を留去後 2 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル 4 : 1) で精製し表題化合物を得た。

収量：546 mg (1.07 mmol)、収率：14.5%

MS (ESI, m/z) 511 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) : 2.38 (3H, s)、3.84 (3H, s)、3.81-3.87 (2H, m)、4.22-4.26 (2H, m)、4.54 (2H, s)、6.00 (2H, s)、6.58-6.64 (3H, m)、6.70-6.72 (1H, d)、6.77-6.80 (1H, d)、6.

96 (1H, s)、7.23-7.30 (6H, m)

【0141】 6) 4-(2-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-6-メチルピリジン-3-アルデヒドの合成

4-(2-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-メトキシフェニル)-3-シアノ-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-6-メチルピリジン 540 mg (1.06 mmol) をベンゼン 10 ml に溶解し室温で水素化ジイソブチルアルミニウム 1 M ヘキサン溶液

3.2 ml (3.2 mmol) を加え室温で 2.5 時間攪拌した。メタノール 1 ml、水 2 ml を加え 15 分間攪拌した。沈澱を濾過し濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル 3 : 1) で精製し表題化合物を得た。

収量：242 mg (0.47 mmol)、収率：44.5%

H-NMR (CDCl₃) : 2.39 (3H, s)、3.69-3.72 (2H, t)、3.83 (3H, s)、4.09-4.13 (2H, m)、4.49 (2H, s)、5.99 (2H, s)、6.53-6.62 (3H, m)、6.67-6.68 (1H, d)、6.75-6.78 (1H, d)、6.81 (1H, s)、7.13-7.16 (1H, d)、7.21-7.32 (5H, m)、10.18 (1H, s)

【0142】 7) 4-(2-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-6-メチルピリジン-3-カルボン酸の合成

塩化メチレン 4 ml、水 2 ml 中 4-(2-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-6-メチルピリジン-3-アルデヒド 238 mg (0.46 mmol) に氷浴下 2-メチル-2-ブテン 0.45 ml (4.25 mmol)、アミド硫酸 150 mg (1.54 mmol)、亜塩素酸ナトリウム 300 mg (3.32 mmol) を加え室温で 30 分間攪拌した。水を加え、クロロホルムで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール 25 : 1) で精製し表題化合物を得た。

収量：202 mg (0.38 mmol)、収率：82.3%

MS (ESI, m/z) 530 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) : 2.38 (3H, s)、3.70-3.73 (2H, t)、3.78 (3H, s)、4.07-4.09 (2H, t)、4.52 (2H, s)、5.96 (2H, s)、6.47-6.57 (3H, m)、6.63-6.64 (1H, d)、6.70-6.73 (1H, d)、6.83 (1H, s)、7.17-7.30 (6H, m)

【0143】 実施例 22 4-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-6-メチルピリジン-3-カルボン酸の合成

4-(2-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-メト

キシフェニル) - 2 - (3, 4-メチレンジオキシフェノキシ) - 6-メチルピリジン-3-カルボン酸 178 mg (0.34 mmol) を 10% Pd-C 存在下、メタノール 10 ml 中常圧水素雰囲気下室温で 1 晩撹拌した。通常の後処理後表題化合物を得た。

収量: 112 mg (0.26 mmol)、収率: 76.1%

MS (ESI, m/z) 440 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃+CD₃OD): 2.40 (3H, s)、3.36-3.39 (2H, m)、3.84 (3H, s)、4.01-4.07 (2H, m)、5.97 (2H, s)、6.48-6.64 (3H, m)、6.70 (1H, s)、6.76-6.79 (1H, d)、6.82-6.83 (1H, d)、7.19-7.22 (1H, d)

【0144】実施例 23 6-(2-フリル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-カルボン酸 1) 2-(3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル)フランの合成

2-アセチルフラン 1.10 g (10.0 mmol)、p-アニスアルデヒド 1.22 ml (10.0 mmol) の THF 20 ml 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム溶液 10 ml を加え室温で 2 日間撹拌する。酢酸エチルで抽出し、水、1 規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:3) に付し表題化合物を得た。

収量: 1.10 g、収率: 48.2%

MS (ESI, m/z) 229 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃): 3.86 (3H, s)、6.58 (1H, dd)、7.31-7.34 (2H, m)、7.61 (2H, d)、7.64 (1H, m)、7.85 (1H, d)

【0145】2) 3-シアノ-6-(2-フリル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-ピリドン の合成
アルゴン雰囲気下、室温でシアノアセトアミド 410 mg (4.9 mmol)、t-ブトキシカリウム 540 mg (4.8 mmol) の DMSO 5 ml 溶液に 2-(3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペンノイル)フラン 1.10 g (4.8 mmol) の DMSO 15 ml を加え 15 分間撹拌する。t-ブトキシカリウム 1.62 g (14.4 mmol) を加え 1 分間酸素をバブリングする。酸素雰囲気下 1 時間撹拌した後、1 規定塩酸を氷冷下加え析出した結晶を濾取する。水で洗い減圧下乾燥し表題化合物を得た。この化合物は精製せずに以下の反応に用いる。

収量: 1.18 g、収率: 84.1%

MS (ESI, m/z) 311 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃): 3.89 (3H, s)、6.69 (1H, m)、6.83 (1H, s)、7.06 (2H, d)、7.55-7.72 (4H, m)

【0146】3) 6-(2-フリル)-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-クロロピリジンの合成

3-シアノ-6-(2-フリル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-ピリドン 1.18 g (4.0 mmol) をオキシ塩化リン 10 ml に溶解し 90°C で一晩撹拌する。オキシ塩化リンを減圧下留去し残渣を酢酸エチルに溶解する。飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去し得られる結晶を酢酸エチルで洗浄し表題化合物を得た。このものはこれ以上精製せずに以下の反応に利用した。

収量: 720 mg

MS (ESI, m/z) 311 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃): 3.89 (3H, s)、6.61 (1H, dd)、7.06 (2H, d)、7.31 (1H, dd)、7.61 (1H, m)、7.63 (2H, d)、7.68 (1H, s)

【0147】4) 6-(2-フリル)-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジンの合成

セサモール 320 mg (2.3 mmol)、水素化ナトリウム 190 mg (60% オイルディスパーション、4.8 mmol) より作成したフェノキシドイオンの DMF 10 ml 溶液に 6-(2-フリル)-3-シアノ-4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-3-メトキシフェニル)-2-クロロピリジン 720 mg を加えアルゴン雰囲気下室温で 30 分間撹拌する。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去して得られる結晶を酢酸エチルで洗浄し、表題化合物を得た。

収量: 340 mg、収率: 3-シアノ-6-(2-フリル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-ピリドンより 17.2%

MS (ESI, m/z) 413 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃): 3.89 (3H, s)、6.03 (2H, s)、6.58 (1H, dd)、6.72 (1H, dd)、6.81 (1H, d)、6.83 (1H, d)、6.92 (1H, d)、7.06 (2H, d)、7.47 (1H, s)、7.52 (1H, m)、7.68 (2H, d)

【0148】5) 6-(2-フリル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-アルデヒドの合成

6-(2-フリル)-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン 340 mg (0.82 mmol) を塩化メチレン 10 ml に溶解しアルゴン雰囲気下室温で水素化ジイソブチルアルミニウム 1 M ヘキサン溶液 2.5 ml (2.5 mmol) を滴下する。室温で 1 時間撹拌しメタノールと水で反応を停止する。室温で 30 分撹拌し、不溶物をセライトを用いて濾過する。濾液を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール 100:1) に付し表題化合物を得た。このものは分離困難な不純物を含むがこれ以上精製せずに以下の反応に用いる。

収量：180mg

MS(ESI, m/z) 416 (MH⁺)

【0149】6) 6-(2-フリル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

6-(2-フリル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-アルデヒド180mgを塩化メチレン4ml、水2mlに溶解し、0℃で2-メチル-2-ブテン0.3ml(2.8mmol)、アミド硫酸60mg(0.62mmol)、亜塩素酸ナトリウム170mg(1.5mmol)を加え室温に戻して1時間攪拌する。塩化メチレンで抽出し無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン 1：1 2回展開)に付し表題化合物を得た。

収量：50mg、収率：6-(2-フリル)-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジンより27.0%

MS(ESI, m/z) 432 (MH⁺)

H-NMR(CDC13)：3.81(3H, s)、5.99(2H, s)、6.45(1H, dd)、6.67(1H, dd)、6.76(1H, d)、6.78(1H, s)、6.83(1H, d)、6.94(2H, d)、7.38(1H, s)、7.46(2H, d)、7.47(1H, m)

【0150】実施例24 5-ブロモ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 5-ブロモ-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-ピリドンの合成

アルゴン雰囲気下、3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-ピリドン1g(4.42mmol)を四塩化炭素10mlに溶かし、NBS1.57g(8.84mmol)、AIBN1.45g(8.84mmol)を加えて、100℃にて、12時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残渣黄色結晶をクロロホルム、ヘキサンから再結晶させ、表題化合物を得た。

収量：370mg、収率：26%

MS(ESI, m/z) 319(MH⁺)

H-NMR(CDC13)：2.65(3H, s)、3.88(3H, s)、7.03(2H, d)、7.32(2H, d)

【0151】2) 5-ブロモ-2-クロロ-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-ピリジンの合成

5-ブロモ-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-ピリドン370mg(1.16mmol)にオキシ塩化リン5mlを加え、120℃に

て24時間攪拌した。この後、減圧下にてオキシ塩化リンを留去し、残渣を酢酸エチル中に加え、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して、表題化合物を得た。

収量：380mg、収率：97%

MS(ESI, m/z) 338(MH⁺)

H-NMR(CDC13)：2.66(3H, s)、3.88(3H, s)、7.02-7.05(2H, m)、7.27-7.30(2H, m)

【0152】3) 5-ブロモ-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジンの合成

アルゴン雰囲気下、セサモール187mg(1.36mmol)をDMF10mlに溶かし、60%水素化ナトリウム54mg(1.36mmol)を0℃にて加え、1時間攪拌した。この後、5-ブロモ-2-クロロ-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-ピリジン380mg(1.13mmol)を加え、80℃にて12時間攪拌した。反応溶液を水にかけ、酢酸エチルで有機層を抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液：ヘキサン：酢酸エチル 3：1)に付し、表題化合物を得た。

収量：200mg、収率：40%

MS(ESI, m/z) 439(MH⁺)

H-NMR(CDC13)：2.60(3H, s)、3.88(3H, s)、6.02(2H, s)、6.62-6.73(3H, m)、6.81(1H, d)、7.04(2H, d)、7.33(2H, d)

【0153】4) 5-ブロモ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-アルデヒドの合成

アルゴン雰囲気下、塩化メチレン10ml中、5-ブロモ-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン200mg(0.455mmol)を溶かし、水素化ジイソブチルアルミニウム1Mヘキサン溶液2.78mlを0℃にて加え、室温にて1晩攪拌した。この後水1mlを加え1時間攪拌した後、セライト濾過し残渣を酢酸エチルにて洗浄した。濾液を減圧下にて溶媒留去し、表題化合物の粗生成物を得た。精製困難につき未精製のまま次の反応を行った。

収量：80mg、収率：40%

【0154】5) 5-ブロモ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-カルボン酸の合成

5-ブロモ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-アルデヒド80mg(0.181mmol)を水5ml、塩化メチレン10mlに溶かし、氷冷下、2-メチル-2-ブテン76mg(1.09mmol)、アミド硫酸26mg(0.272mmol)、亜

塩素酸ナトリウム57mg (0.634mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、塩化メチレンにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液 クロロホルム:メタノール 9:1)にて精製し、表題化合物を得た。

収量: 14mg、収率: 17%

MS(ESI, m/z) 458(MH⁺)

H-NMR(CDC13): 2.53 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.55-6.75 (3H, m), 6.88 (2H, d), 7.17 (2H, d)

【0155】実施例25 6-メチル-4-(3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 3-ヒドロキシ-5-メトキシ安息香酸メチルの合成

3,5-ジヒドロキシ安息香酸メチル5.5g (32.7mmol)、ヨウ化メチル2.2ml (35.3mmol)、炭酸カリウム4.5g (32.6mmol)のDMF 30ml溶液を室温で一晩攪拌する。DMFを減圧下留去し残渣を酢酸エチルに溶解し不溶物を濾過する。溶媒を減圧下留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:3)に付し表題化合物2.23g (37.4%)を得た。このとき3,5-ジメトキシ安息香酸メチル1.88gも得られる。

収量: 2.23g、収率: 37.4%

H-NMR(CDC13): 3.82 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.90-5.30 (1H, br), 6.62 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.18 (1H, m)

【0156】2) 3-(2-ベンジルオキシ)-5-メトキシベンジルアルコールの合成

3-ヒドロキシ-5-メトキシ安息香酸メチル1.0g (5.5mmol)をDMF 10mlに溶解し、水素化ナトリウム250mg (60%オイルディスパーション、6.3mmol)、2-ベンジルオキシエチルメタンサルホネート1.9g (8.3mmol)を加え一晩攪拌する。DMFを減圧下留去し残渣を酢酸エチルに溶解し、1規定水酸化ナトリウム、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去し、3-(2-ベンジルオキシ)-5-メトキシ安息香酸メチル2.23gを得た。このものは精製せずに以下の反応に利用する。3-(2-ベンジルオキシ)-5-メトキシ安息香酸メチル2.23gをTHF 20mlに溶解し、0℃で水素化リチウムアルミニウム300mg (7.9mmol)を加え室温に戻して一晩攪拌する。0℃で飽和アンモニア水を加え反応を停止し、セライトを用いて濾過する。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン

1:1)に付し表題化合物を得た。

収量: 1.41g、収率: 88.9%

MS(ESI, m/z) 311 (M+Na)

H-NMR(CDC13): 3.78 (3H, s), 3.82 (2H, dd), 4.15 (2H, dd), 4.60 (2H, m), 4.63 (2H, s), 6.42 (1H, t), 6.53 (2H, m), 7.25-7.40 (5H, m)

【0157】3) 3-(2-ベンジルオキシ)-5-メトキシベンズアルデヒドの合成

3-(2-ベンジルオキシ)-5-メトキシベンジルアルコール1.41g (4.9mmol)をクロロホルム10mlに溶解し、活性化二酸化マンガン2.0gを加え2日間攪拌する。活性化二酸化マンガン2.0gをさらに加えて一晩攪拌しセライトを用いて濾過する。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:2)に付し表題化合物を得た。

収量: 1.04g、収率: 74.1%

MS(ESI, m/z) 309 (M+Na)

H-NMR(CDC13): 3.84 (3H, s), 3.85 (2H, m), 4.20 (2H, m), 4.64 (2H, s), 6.75 (1H, t), 7.02 (2H, m), 7.25-7.40 (5H, m), 9.90 (1H, s)

【0158】4) 1-(3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)-1-ブテン-3-オンの合成

3-(2-ベンジルオキシ)-5-メトキシベンズアルデヒド1.04g (3.6mmol)、アセトニルトリフェニルホスホニウムクロリド1.55g (4.4mmol)、ナトリウムエトキシド0.3g (4.4mmol)をエタノール20mlに溶解し5時間加熱環流する。エタノールを減圧下留去し、酢酸エチルで抽出する。水、1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:1)に付し表題化合物を得た。

収量: 1.0g、収率: 定量的

MS(ESI, m/z) 349 (M+Na)

H-NMR(CDC13): 2.37 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.83 (2H, dd), 4.16 (2H, dd), 4.64 (2H, s), 6.55 (1H, t), 6.65 (1H, d), 6.67-6.72 (2H, m), 7.26-7.36 (5H, m), 7.40 (1H, d)

【0159】5) 6-メチル-3-シアノ-4-(3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)-2-ピリドン

の合成
アルゴン雰囲気下、室温でシアノアセトアミド580mg (6.9mmol)、t-ブトキシカリウム780mg (6.2mmol)のDMSO 5ml溶液に4-(3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)-1-ブテン-3-オン1.0g (3.6mmol)のDMSO 10mlを加え15分間攪拌する。t-ブトキシカリウム2.32g (20.7mmol)を加

61

え1分間酸素をバブリングする。酸素雰囲気下1時間攪拌した後、1規定塩酸を氷冷下加え析出した粘濁な物質をデカンテーションでとる。酢酸エチルに溶解し無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去する。得られる物質を酢酸エチル：ヘキサン 1：1で洗浄し表題化合物を得た。この化合物はこれ以上精製せずに以下の反応に用いる。

収量：940mg、収率：66.9%

MS(ESI, m/z) 413 (M+Na)

H-NMR(CDC13)：2.49 (3H, s)、3.83 (3H, s)、3.84 (2H, m)、4.20 (2H, m)、4.62 (2H, s)、6.24 (1H, s)、6.62 (1H, m)、6.72 (2H, m)、7.25-7.40 (5H, m)

【0160】6) 6-メチル-3-シアノ-4-(3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)-2-クロロピリジンの合成

6-メチル-3-シアノ-4-(3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)-2-ピリドン940mg (2.4mmol)をオキシ塩化リン10mlに溶解し90℃で一晩攪拌する。オキシ塩化リンを減圧下留去し残渣をクロロホルムに溶解する。飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去し表題化合物を得た。このものは精製せずに以下の反応に利用した。

収量：1.0g

MS(ESI, m/z) 431 (M+Na)

H-NMR(CDC13)：2.62 (3H, s)、3.82 (3H, s)、3.85 (2H, m)、4.20 (2H, m)、4.64 (2H, s)、6.62 (1H, m)、6.70 (2H, m)、7.22 (1H, s)、7.25-7.40 (5H, m)

【0161】7) 6-メチル-3-シアノ-4-(3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジンの合成

セサモール330mg (2.4mmol)、水素化ナトリウム190mg (60%オイルディスパーション、4.7mmol)より作成したフェノキシドイオンのDMF 5ml溶液に6-メチル-3-シアノ-4-(3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)-2-クロロピリジン1.0gをDMF 15mlに溶解して加えアルゴン雰囲気下室温で30分間攪拌する。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、飽和食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン 1：2)に付し表題化合物を得た。このもの分離困難な不純物を含むがこれ以上精製せずに以下の反応に用いる。

収量：530mg

MS(ESI, m/z) 533 (M+Na)

【0162】8) 6-メチル-4-(3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)-2-

62

(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-アルデヒドの合成

6-メチル-3-シアノ-4-(3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン530mg (1.0mmol)をベンゼン10mlに溶解しアルゴン雰囲気下室温で水素化ジソプロチルアルミニウム1Mヘキサン溶液4.0ml (4.0mmol)を滴下する。室温で2時間攪拌しメタノールと水で反応を停止する。室温で30分攪拌し、不溶物をセライトを用いて濾過する。濾液を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン 1：1)に付し表題化合物を得た。このものは分離困難な不純物を含むがこれ以上精製せずに以下の反応に用いる。

収量：280mg

MS(ESI, m/z) 536 (M+Na)

H-NMR(CDC13)：2.41 (3H, s)、3.80 (3H, s)、3.83 (2H, m)、4.18 (2H, m)、4.64 (2H, s)、6.02 (2H, s)、6.48 (2H, m)、6.57 (1H, m)、6.63 (1H, dd)、6.72 (1H, d)、6.80 (1H, d)、6.85 (1H, s)、7.20-7.40 (5H, m)、10.19 (1H, s)

【0163】9) 6-メチル-4-(3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

6-メチル-4-(3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-アルデヒド280mgを塩化メチレン4ml、水2mlに溶解し、0℃で2-メチル-2-ブテン0.40ml (3.8mmol)、アミド硫酸80mg (0.82mmol)、亜塩素酸ナトリウム220mg (1.9mmol)を加え室温に戻して1時間攪拌する。塩化メチレンで抽出し無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン 1：1 2回展開)に付し表題化合物を得た。

収量：140mg、収率：6-メチル-3-シアノ-4-(3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)-2-ピリドンより11.0%

MS(ESI, m/z) 530 (MH+)

H-NMR(CDC13)：2.38 (3H, s)、3.74 (5H, m)、4.08 (2H, m)、4.57 (2H, s)、5.95 (2H, s)、6.47 (1H, m)、6.54-6.76 (4H, m)、6.85 (1H, s)、6.90-6.94 (1H, m)、7.25-7.40 (5H, m)

【0164】実施例26 6-メチル-4-(3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

6-メチル-4-(3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-5-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-カルボン酸 120 mg (0.23 mmol) をエタノール 5 ml に溶解し 10%パラジウム炭素 50 mg を加え水素雰囲気下、室温、1気圧で一晩攪拌する。セライトを用いて触媒をのぞき、減圧下溶媒を留去する。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 10:1 4回展開)に付し表題化合物()を得た。

収量: 30 mg、収率: 29.7%

MS(ESI, m/z) 440 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 2.40 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.90 (2H, m), 4.05 (2H, m), 5.97 (2H, s), 6.49 (1H, m), 6.57-6.77 (5H, m), 6.87 (1H, s)

【0165】実施例 27 4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メトキシフェニル]-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 3-ベンジルオキシエトキシ-4-メトキシベンズアルデヒドの合成

アルゴン雰囲気下、イソバニリン 2 g (13.1 mmol) を DMF 20 ml に溶かし、60%水素化ナトリウム 632 mg (15.8 mmol) を加え室温にて 1 時間攪拌した。その後メタンスルホン酸ベンジルオキシエチルエステル 3.64 g (15.8 mmol) を室温にて加え、100℃にて 4 時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液 ヘキサン:酢酸エチル 3:1)に付し、表題化合物を得た。

収量: 3.45 g、収率: 92%

MS(ESI, m/z) 287 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 3.87 (2H, t), 3.93 (3H, s), 4.26 (2H, t), 4.64 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.24-7.47 (7H, m), 9.82 (1H, s)

【0166】2) 1-(3-ベンジルオキシエトキシ-4-メトキシフェニル)-1-ブテニル-3-オンの合成

アセトニルトリフェニルホスホニウム クロリド 3.73 g (10.5 mmol) をエタノール(20 ml) に溶かしナトリウムエトキシド 715 mg (10.5 mmol) を 0℃にて加えた。室温に戻し、1 時間攪拌した後、3-ベンジルオキシエトキシ-4-メトキシベンズアルデヒド 2.00 g (6.99 mmol) を加え 1 晩攪拌した。反応溶液を減圧下溶媒留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機相を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒留去して粗製生成物を得た。これをシリカゲル上でヘキサン/酢酸エチル(3:1)を用いて精製し表題化合物を得た。

収量: 1.72 g、収率: 75%

MS(ESI, m/z) 327 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 2.34 (3H, s), 3.86-3.90 (5H, m), 4.24 (2H, t), 4.64 (2H, s), 6.56 (1H, d), 6.88 (1H, d), 7.12-7.46 (8H, m)

【0167】3) 4-(3-ベンジルオキシエトキシ-4-メトキシフェニル)-3-シアノ-6-メチル-2-ピリドンの合成

α-シアノアセトアミド 486 mg (5.78 mmol) を DMSO 20 ml に溶かし、アルゴン雰囲気下、t-ブトキシカリウム 590 mg (5.26 mmol)、1-(3-ベンジルオキシエトキシ-4-メトキシフェニル)-1-ブテニル-3-オン 1.72 g (5.26 mmol) を室温にて順次加えて、15 分間攪拌した。TLCにて原料の消失を確認した後、t-ブトキシカリウム 1.77 g (15.8 mmol) を加え、酸素を 1 分間バブリングし、酸素雰囲気下 1 時間攪拌した。反応溶液に 3 規定塩酸を 20 ml 加えて 1 時間攪拌すると、黄褐色の結晶物質が析出した。この結晶を吸引濾過し、水、ヘキサン/酢酸エチル(1:1)混合液で順次洗浄し、100℃において 1 晩乾燥させて表題化合物を得た。

収量: 1.62 g、収率: 79%

MS(ESI, m/z) 391 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 2.47 (3H, s), 3.88-3.92 (5H, m), 4.27-4.29 (2H, m), 4.64 (2H, s), 6.23 (1H, s), 6.95-6.98 (1H, m), 7.22-7.35 (8H, m)

収量: 1.62 g、収率: 79%

MS(ESI, m/z) 391 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 2.47 (3H, s), 3.88-3.92 (5H, m), 4.27-4.29 (2H, m), 4.64 (2H, s), 6.23 (1H, s), 6.95-6.98 (1H, m), 7.22-7.35 (8H, m)

【0168】4) 4-(3-ベンジルオキシエトキシ-4-メトキシフェニル)-2-クロロ-3-シアノ-6-メチル-ピリジンの合成

4-(3-ベンジルオキシエトキシ-4-メトキシフェニル)-3-シアノ-6-メチル-2-ピリドン 1.62 g (4.15 mmol) にオキシ塩化リン 10 ml を加え、100℃にて 4 時間攪拌した。この後、減圧下にてオキシ塩化リンを留去し、残渣を酢酸エチル中に加え、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して、表題化合物を得た。

収量: 1.66 g、収率: 98%

MS(FAB, m/z) 409 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 2.61 (3H, s), 3.88-3.93 (5H, m), 4.28-4.32 (2H, t), 4.64 (2H, s), 7.00 (1H, d), 7.17-7.35 (8H, m)

【0169】5) 4-(3-ベンジルオキシエトキシ-4-メトキシフェニル)-3-シアノ-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジンの合成

アルゴン雰囲気下、セサモール 459 mg (3.32 mmol) を DMF 10 ml に溶かし、60%水素化ナトリウム 133 mg (3.32 mmol) を 0℃にて加

え、1時間撹拌した。この後、4-(3-ベンジルオキシエトキシ-4-メトキシフェニル)-2-クロロ-3-シアノ-6-メチル-ピリジン1.13g(2.76mmol)を加え、80℃にて24時間撹拌した。反応溶液を水にあげ、酢酸エチルで有機層を抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液 ヘキサン:酢酸エチル 3:1)に付し、表題化合物を得た。

収量: 200mg、収率: 14%

MS (ESI. m/z) 511 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.42 (3H, s), 3.89-3.93 (5H, m), 4.31 (2H, t), 4.65 (2H, s), 6.01 (2H, s), 6.64-7.01 (5H, m), 7.23-7.36 (7H, m)

【0170】6) 4-(3-ベンジルオキシエトキシ-4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-アルデヒドの合成

アルゴン雰囲気下、塩化メチレン10ml中、4-(3-ベンジルオキシエトキシ-4-メトキシフェニル)-3-シアノ-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン200mg(0.392mmol)を溶かし、水素化ジイソブチルアルミニウム1Mヘキサン溶液1.18mlを0℃にて加え、室温にて1晩撹拌した。この後、水1mlを加え1時間撹拌した後、セライト濾過し残渣を酢酸エチルにて洗浄した。濾液を減圧下にて溶媒留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液 クロロホルム)に付し、表題化合物を得た。

収量: 160mg、収率: 79%

MS (ESI. m/z) 514 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.40 (3H, s), 3.86-3.92 (5H, m), 4.25 (2H, t), 4.64 (1H, s), 5.99 (2H, s), 6.61-6.96 (7H, m), 7.25-7.38 (5H, m), 10.2 (1H, s)

【0171】7) 4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メトキシフェニル]-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-カルボン酸の合成

4-(3-ベンジルオキシエトキシ-4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-アルデヒド160mg(0.312mmol)を水5ml、塩化メチレン10mlに溶かし、氷冷下、2-メチル-ブテン131mg(1.87mmol)、アミド硫酸45mg(0.468mmol)、亜塩素酸ナトリウム99mg(1.09mmol)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液 ヘキサン:酢酸エチル 1:1)にて精製し、表題化合物を得た。

収量: 20mg、収率: 15%

MS (ESI. m/z) 440 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 3.70 (5H, br s), 4.03 (2H, br s), 5.94 (2H, s), 6.53-6.70 (3H, m), 6.82-7.13 (4H, m)

【0172】実施例28 4-(2-ベンジルオキシエトキシ-5-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 2-ベンジルオキシエトキシ-5-メトキシベンズアルデヒドの合成

10 アルゴン雰囲気下、2-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒド2g(13.1mmol)をDMF20mlに溶かし、60%水素化ナトリウム632mg(15.8mmol)を加え室温にて1時間撹拌した。その後メタンスルホン酸ベンジルオキシエチルエステル3.64g(15.8mmol)を室温にて加え、100℃にて4時間撹拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液 ヘキサン:酢酸エチル 3:1)に付し、表題化合物を得た。

収量: 3.41g、収率: 91%

MS (ESI. m/z) 287 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 3.80 (3H, s), 3.85 (2H, t), 4.23 (2H, t), 4.62 (2H, s), 6.94-7.13 (2H, m), 7.26-7.36 (6H, m), 10.5 (1H, s)

【0173】2) 1-(2-ベンジルオキシエトキシ-5-メトキシフェニル)-1-ブテニル-3-オンの合成

アセトニルトリフェニルホスホニウム クロリド6.35g(11.9mmol)をエタノール(30ml)に溶かしナトリウムエトキシド1.21g(17.9mmol)を0℃にて加えた。室温に戻し、1時間撹拌した後、2-ベンジルオキシエトキシ-5-メトキシベンズアルデヒド3.41g(11.9mmol)を加え1晩撹拌した。反応溶液を減圧下溶媒留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機相を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒留去して粗製生成物を得た。これをシリカゲル上でヘキサン/酢酸エチル(3:1)を用いて精製し表題化合物を得た。

収量: 3.53g、収率: 91%

¹H-NMR (CDCl₃): 2.28 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.79-3.82 (2H, m), 4.11-4.14 (2H, m), 4.58 (2H, d), 6.69-6.86 (3H, m), 7.04-7.10 (1H, m), 7.24-7.35 (5H, m), 7.75 (1H, d)

【0174】3) 4-(2-ベンジルオキシエトキシ-5-メトキシフェニル)-3-シアノ-6-メチル-2-ピリドンの合成

α-シアノアセトアミド999mg(11.9mmol)をDMSO20mlに溶かし、アルゴン雰囲気下、

67

t-ブトキシカリウム 1.21 g (10.8 mmol)、1-(2-ベンジルオキシエトキシ-5-メトキシフェニル)-1-ブテニル-3-オン 3.53 g (10.8 mmol) を室温にて順次加えて、15 分間攪拌した。TLCにて原料の消失を確認した後、t-ブトキシカリウム 3.64 g (32.4 mmol) を加え、酸素を1分間バブリングし、酸素雰囲気下1時間攪拌した。反応溶液に3規定塩酸を20 ml 加えて1時間攪拌すると、黄褐色の結晶物質が析出した。この結晶を吸引濾過し、水、ヘキサン/酢酸エチル (1:1) 混合液で順次洗浄し、100℃において1晩乾燥させて表題化合物を得た。

収量: 4.00 g、収率: 94%

MS (ESI, m/z) 391 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.36 (3H, s), 3.78-3.81 (5H, m), 4.17 (2H, t), 4.54 (2H, s), 6.27 (1H, s), 6.85-6.97 (3H, m), 7.25-7.34 (6H, m)

【0175】4-(2-ベンジルオキシエトキシ-5-メトキシフェニル)-2-クロロ-3-シアノ-6-メチル-ピリジンの合成

4-(2-ベンジルオキシエトキシ-5-メトキシフェニル)-3-シアノ-6-メチル-2-ピリドン 1.27 g (3.25 mmol) にオキシ塩化リン 10 ml を加え、100℃にて12時間攪拌した。この後、減圧下にてオキシ塩化リンを留去し、残渣を酢酸エチル中に加え、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して、表題化合物を得た。

収量: 1.07 g、収率: 81%

MS (ESI, m/z) 409 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.57 (3H, s), 3.74-3.81 (5H, m), 4.18 (2H, t), 4.44 (2H, s), 6.80-7.38 (9H, m)

【0176】5-(2-ベンジルオキシエトキシ-5-メトキシフェニル)-3-シアノ-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジンの合成

アルゴン雰囲気下、セサモール 459 mg (3.32 mmol) を DMF 10 ml に溶かし、60%水素化ナトリウム 133 mg (3.32 mmol) を0℃にて加え、1時間攪拌した。この後、4-(2-ベンジルオキシエトキシ-5-メトキシフェニル)-2-クロロ-3-シアノ-6-メチル-ピリジン 1.13 g (2.76 mmol) を加え、80℃にて2時間攪拌した。反応溶液を水にあげ、酢酸エチルで有機層を抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル 3:1) に付し、表題化合物を得た。

収量: 640 mg、収率: 48%

¹H-NMR (CDCl₃): 2.39 (3H, s), 3.78-3.81 (5H, m), 4.19 (2H, t), 4.52 (2H, s), 6.00 (2H, s), 6.60-6.86

68

(4H, m), 6.96-6.99 (3H, m), 7.24-7.29 (5H, m)

【0177】6-(2-ベンジルオキシエトキシ-5-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-アルデヒドの合成

アルゴン雰囲気下、塩化メチレン 10 ml 中、4-(2-ベンジルオキシエトキシ-5-メトキシフェニル)-3-シアノ-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン 300 mg (0.588 mmol) を溶かし、水素化ジイソブチルアルミニウム 1Mヘキサン溶液 1.76 ml を0℃にて加え、室温にて1晩攪拌した。この後水 1 ml を加え1時間攪拌した後、セライト濾過し残渣を酢酸エチルにて洗浄した。濾液を減圧下にて溶媒留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム) に付し、表題化合物を得た。

収量: 110 mg、収率: 36%

MS (ESI, m/z) 514 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.40 (3H, s), 3.67 (2H, t), 3.80 (3H, s), 4.06 (2H, t), 4.48 (2H, s), 5.99 (2H, s), 6.55-6.91 (7H, m), 7.22-7.30 (5H, m)

【0178】7-(2-ベンジルオキシエトキシ-5-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-カルボン酸の合成

4-(2-ベンジルオキシエトキシ-5-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-アルデヒド 210 mg (0.409 mmol) を水 5 ml, 塩化メチレン 10 ml に溶かし、氷冷下、2-メチル-ブテン 172 mg (2.45 mmol), アミド硫酸 60 mg (0.614 mmol), 亜塩素酸ナトリウム 129 mg (1.43 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム: メタノール 9:1) にて精製し、表題化合物を得た。

収量: 90 mg、収率: 42%

MS (ESI, m/z) 530 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.39 (3H, s), 3.67 (2H, t), 3.76 (3H, s), 4.02 (2H, t), 4.51 (2H, s), 5.96 (2H, s), 6.53-6.85 (7H, m), 7.02-7.29 (5H, m)

【0179】実施例29 4-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシフェニル]-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-カルボン酸の合成

4-(2-ベンジルオキシエトキシ-5-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシ

シフェノキシ) - ピリジン - 3 - カルボン酸 70 mg (0.132 mmol) をエタノール 5 ml に溶かし、10%パラジウム炭素を触媒量加えて、水素雰囲気下 (1 atm) 室温にて18時間撹拌した。反応溶液を濾過しエタノールで洗浄後、濾液を減圧下溶媒留去した。得られた残渣をクロロホルム、ヘキサンから再結晶して表題化合物を得た。

収量: 50 mg、収率: 86%

MS (ESI, m/z) 440 (MH⁺)

H-NMR (CD3OD): 2.34 (3H, s), 3.69-3.72 (5H, m), 3.93 (2H, t), 5.92 (2H, s), 6.51-6.98 (7H, m)

【0180】実施例30 3-シアノ-4-(2-(3-クロロプロピルオキシ)-4-メトキシフェニル)-6-メチルピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 2-(3-ベンジルオキシプロピルオキシ)-4-メトキシベンズアルデヒドの合成

2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド 1.52 g (10.0 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、水素化ナトリウム 500 mg (60% オイルディスパーション、12.5 mmol)、3-ベンジルオキシプロピルメタンスルホネート 2.7 g (11.1 mmol) を加え 60℃ で 6 時間撹拌する。DMF を減圧下留去し残渣を酢酸エチルに溶解し、1 規定水酸化ナトリウム、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:4) に付し表題化合物を得た。

収量: 1.13 g、収率: 37.6%

MS (ESI, m/z) 301 (MH⁺)

H-NMR (CDCl3): 2.17 (2H, quint), 3.67 (2H, t), 3.85 (3H, s), 4.18 (2H, t), 4.52 (2H, s), 6.46 (1H, d), 6.54 (1H, dd), 7.25-7.38 (5H, m), 7.80 (1H, d), 10.26 (1H, s)

【0181】2) 1-(2-(3-ベンジルオキシプロピルオキシ)-4-メトキシフェニル)-1-ブテン-3-オンの合成

2-(3-ベンジルオキシプロピルオキシ)-4-メトキシベンズアルデヒド 1.13 g (3.8 mmol)、アセトニトリフェニルホスホニウムクロリド 1.6 g (4.5 mmol)、ナトリウムエトキシド 0.31 g (4.6 mmol) をエタノール 30 ml に溶解し一晩加熱還流する。エタノールを減圧下留去し、酢酸エチルに溶解し不溶物を濾過し減圧下溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:3) に付し表題化合物を得た。

収量: 1.07 g、収率: 82.7%

MS (ESI, m/z) 341 (MH⁺)

H-NMR (CDCl3): 2.15 (2H, quint), 2.30 (3H, s), 3.68 (2H, t), 3.83 (3H, s), 4.15 (2H, t), 4.53 (2H, s), 6.47 (1H, d), 6.52 (1H, dd), 6.66 (1H, d), 7.2

5-7.35 (5H, m), 7.48 (1H, d), 7.76 (1H, d)

【0182】3) 3-シアノ-4-(2-(3-クロロプロピルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジンの合成

アルゴン雰囲気下、室温でシアノアセトアミド 270 mg (3.2 mmol)、t-ブトキシカリウム 350 mg (3.1 mmol) の DMSO 5 ml 溶液に 1-(2-(3-ベンジルオキシプロピルオキシ)-4-メトキシフェニル)-1-ブテン-3-オン 1.07 g (3.1 mmol) の DMSO 15 ml を加え 15 分間撹拌する。t-ブトキシカリウム 1.06 g (9.4 mmol) を加え 1 分間酸素をバブリングする。酸素雰囲気下 1 時間撹拌した後、1 規定塩酸を氷冷下加え析出した粘濁な物質をデカンテーションでとる。酢酸エチルに溶解し無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去する。残渣をオキシ塩化リン 10 ml に溶解し 100℃ で一晩撹拌する。減圧下オキシ塩化リンを留去し残渣をクロロホルムで抽出する。飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去する。得られる残渣を DMF に溶解し、別にセサモール 430 mg

(3.1 mmol)、水素化ナトリウム 250 mg (60% オイルディスパーション、6.2 mmol) より作成したフェノキシドイオンの DMF 溶液に加え、アルゴン雰囲気下、室温で 4 時間撹拌する。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:3) に付し表題化合物を得た。このものは分離困難な不純物を含むがこれ以上精製せずに以下の反応に用いる。

収量: 90 mg、収率: 1-(2-(3-ベンジルオキシプロピルオキシ)-4-メトキシフェニル)-1-ブテン-3-オンより 6.4%

【0183】4) 3-シアノ-4-(2-(3-クロロプロピルオキシ)-4-メトキシフェニル)-6-メチルピリジン-3-アルデヒドの合成

3-シアノ-4-(2-(3-クロロプロピルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン 90 mg (0.21 mmol) をベンゼン 5 ml に溶解しアルゴン雰囲気下室温で水素化ジイソブチルアルミニウム 1Mヘキサン溶液 1.0 ml (1.0 mmol) を滴下する。室温で 3 時間撹拌しメタノールと水で反応を停止する。室温で 1 時間撹拌し、不溶物をセライトを用いて濾過する。濾液を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:3 ついで 1:2) に付し表題化合物を得た。このものは分離困難な不純物を含むがこれ以上精製せずに以下の反応に用いる。

収量: 30 mg

MS (ESI, m/z) 456 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃): 2.31 (2H, quint), 2.42 (3H, s), 3.53 (2H, t), 3.86 (3H, s), 4.08 (2H, t), 6.00 (2H, s), 6.54-6.64 (3H, m), 6.72 (1H, d), 6.79-6.81 (2H, m), 7.14 (1H, d), 10.16 (1H, s)

【0184】5) 3-シアノ-4-(2-(3-クロロプロピルオキシ)-4-メトキシフェニル)-6-メチルピリジン-3-カルボン酸の合成

3-シアノ-4-(2-(3-クロロプロピルオキシ)-4-メトキシフェニル)-6-メチルピリジン-3-アルデヒド 30 mg を塩化メチレン 2 ml、水 1 ml に溶解し、0℃で2-メチル-2-ブテン 0.05 ml

(0.47 mmol)、アミド硫酸 10 mg (0.10 mmol)、亜塩素酸ナトリウム 30 mg (0.26 mmol) を加え室温に戻して2時間攪拌する。塩化メチレンで抽出し無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:1 2回展開) に付し表題化合物 (I) を得た。

収量: 12 mg、収率: 3-シアノ-4-(2-(3-クロロプロピルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジンより 12.1%

MS (ESI, m/z) 472 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃): 2.42 (2H, quint), 2.41 (3H, s), 3.54 (2H, t), 3.83 (3H, s), 4.04 (2H, t), 5.99 (2H, s), 6.50 (1H, d), 6.55 (1H, dd), 6.62 (1H, dd), 6.71 (1H, d), 6.78 (1H, d), 6.84 (1H, s), 7.16 (1H, d)

【0185】実施例 31 4-(3-ベンジルオキシプロポキシ-4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 3-ベンジルオキシプロポキシ-4-メトキシベンズアルデヒドの合成

アルゴン雰囲気下、イソバニリン 2 g (13.1 mmol) を DMF 20 ml に溶かし、60%水素化ナトリウム 632 mg (15.8 mmol) を加え室温にて1時間攪拌した。その後メタンスルホン酸ベンジルオキシプロピルエステル 3.64 g (15.8 mmol) を室温にて加え、80℃にて6時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液:ヘキサン:酢酸エチル 5:1) に付し、表題化合物を得た。

収量: 3.45 g、収率: 88%

MS (ESI, m/z) 301 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃): 2.17 (2H, quint), 3.68 (2H, t), 3.93-3.97 (3H, m), 4.21 (2H, t), 4.53 (2H, s), 6.95-6.

98 (1H, m), 7.26-7.46 (7H, m), 9.84 (1H, s)

【0186】2) 1-(3-ベンジルオキシプロポキシ-4-メトキシフェニル)-1-ブテニル-3-オンの合成

アセトニルトリフェニルホスホニウム クロリド 5.18 g (14.6 mmol) をエタノール (30 ml) に溶かしナトリウムエトキシド 994 mg (14.6 mmol) を0℃にて加えた。室温に戻し、1時間攪拌した後、3-ベンジルオキシプロポキシ-4-メトキシベンズアルデヒド 3.45 g (9.72 mmol) を加え1晩攪拌した。反応溶液を減圧下溶媒留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機相を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒留去して粗製生成物を得た。これをシリカゲル上でヘキサン/酢酸エチル (5:1) を用いて精製し表題化合物を得た。

収量: 2.28 g、収率: 69%

MS (ESI, m/z) 363 (M+Na⁺)

H-NMR (CDCl₃): 2.16 (2H, quint), 2.35 (3H, s), 3.69 (2H, t), 3.88 (3H, s), 4.18 (2H, t), 4.53 (2H, s), 6.59 (1H, d), 6.87 (1H, d), 7.11-7.33 (5H, m), 7.44 (1H, d)

【0187】3) 4-(3-ベンジルオキシプロポキシ-4-メトキシフェニル)-3-シアノ-6-メチル-2-ピリドンの合成

α-シアノアセトアミド 620 mg (7.37 mmol) を DMSO 20 ml に溶かし、アルゴン雰囲気下、t-ブトキシカリウム 752 mg (6.70 mmol)、1-(3-ベンジルオキシプロポキシ-4-メトキシフェニル)-1-ブテニル-3-オン 2.28 g (6.70 mmol) を室温にて順次加えて、15分間攪拌した。TLCにて原料の消失を確認した後、t-ブトキシカリウム 2.26 g (20.1 mmol) を加え、酸素を1分間バブリングし、酸素雰囲気下1時間攪拌した。反応溶液に3規定塩酸を20 ml 加えて1時間攪拌すると、黄褐色の結晶物質が析出した。この結晶を吸引濾過し、水、ヘキサン/酢酸エチル (1:1) 混合液で順次洗浄し、100℃において1晩乾燥させて表題化合物を得た。

収量: 2.13 g、収率: 79%

MS (ESI, m/z) 427 (M+Na⁺)

H-NMR (CDCl₃): 2.18 (2H, quint), 2.48 (3H, s), 3.70 (2H, t), 3.91 (3H, s), 4.22 (2H, t), 4.53 (2H, s), 6.26 (1H, s), 6.96 (1H, d), 7.18-7.32 (8H, m)

【0188】4) 4-(3-ベンジルオキシプロポキシ-4-メトキシフェニル)-2-クロロ-3-シアノ-6-メチル-ピリジンの合成

4-(3-ベンジルオキシプロポキシ-4-メトキシフェニル)-3-シアノ-6-メチル-2-ピリドン 2.13 g (5.27 mmol) にオキシ塩化リン 10

mlを加え、100℃にて5時間攪拌した。この後、減圧下にてオキシ塩化リンを留去し、残渣を酢酸エチル中に加え、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して、表題化合物を得た。

収量：2.05g、収率：92%

MS(ESI. m/z) 445(M+Na+)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.18 (2H, quint), 2.62 (3H, s), 3.70 (2H, t), 3.91 (3H, s), 4.23 (2H, t), 4.52 (2H, s), 6.97-7.32 (9H, m)

【0189】5) 4-(3-ベンジルオキシプロポキシ-4-メトキシフェニル)-3-シアノ-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジンの合成

アルゴン雰囲気下、セサモール936mg (6.78mmol)をDMF10mlに溶かし、60%水素化ナトリウム271mg (6.78mmol)を0℃にて加え、1時間攪拌した。この後、4-(3-ベンジルオキシプロポキシ-4-メトキシフェニル)-2-クロロ-3-シアノ-6-メチル-ピリジン2.39g (5.65mmol)を加え、80℃にて12時間攪拌した。反応溶液を水にあげ、酢酸エチルで有機層を抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液: 酢酸エチル 3:1)に付し、表題化合物を得た。

収量：1.24g、収率：42%

MS(ESI. m/z) 547(M+Na+)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.19 (2H, quint), 2.43 (3H, s), 3.71 (2H, t), 3.91 (3H, s), 4.24 (2H, t), 4.53 (2H, s), 6.01 (2H, s), 6.64-7.00 (5H, m), 7.18-7.32 (7H, m)

【0190】6) 4-(3-ベンジルオキシプロポキシ-4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-アルデヒドの合成

アルゴン雰囲気下、塩化メチレン10ml中、4-(3-ベンジルオキシプロポキシ-4-メトキシフェニル)-3-シアノ-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン550mg (1.05mmol)を溶かし、水素化ジイソブチルアルミニウム1Mヘキサン溶液3.15mlを0℃にて加え、室温にて1時間攪拌した。この後水1mlを加え1時間攪拌した後、セライト濾過し残渣を酢酸エチルにて洗浄した。濾液を減圧下にて溶媒留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液: クロロホルム)に付し、表題化合物を得た。

収量：550mg、収率：99%

MS(ESI. m/z) 550(M+Na+)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.14-2.20 (2H, m), 2.41 (3H, d), 3.67-3.72 (2H, m), 3.89 (3H, d), 4.15-4.24 (2H, m),

4.52 (2H, d), 5.98 (2H, d), 6.60-6.99 (7H, m), 7.19-7.32 (5H, m), 10.2 (1H, s)

【0191】7) 4-(3-ベンジルオキシプロポキシ-4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-カルボン酸の合成

4-(3-ベンジルオキシプロポキシ-4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-アルデヒド550mg (1.04mmol)を水5ml, 塩化メチレン10mlに溶かし、氷冷下、2-メチル-ブテン439mg (6.26mmol), アミド硫酸151mg (1.56mmol), 亜塩素酸ナトリウム329mg (3.64mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液: クロロホルム: メタノール 9:1)にて精製し、表題化合物を得た。

収量：268mg、収率：47%

MS(ESI. m/z) 544(MH+)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.07 (2H, quint), 2.37 (3H, s), 3.63 (2H, t), 3.78 (3H, s), 4.14 (2H, t), 4.49 (2H, s), 5.94 (2H, s), 6.53-7.10 (7H, m), 7.24-7.29 (5H, m)

【0192】実施例32 4-[3-(2-ヒドロキシプロポキシ)-4-メトキシフェニル]-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-カルボン酸の合成

4-(3-ベンジルオキシプロポキシ-4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-カルボン酸130mg (0.239mmol)をエタノール5ml、クロロホルム2mlに溶かし、10%パラジウム炭素を触媒量加えて、水素雰囲気下(1atm)室温にて5時間攪拌した。反応溶液を濾過しエタノールで洗浄後、濾液を減圧下溶媒留去した。得られた残渣をクロロホルム、ヘキサンから再結晶して表題化合物を得た。

収量：60mg、収率：55%

MS(ESI. m/z) 454(MH+)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.04 (2H, t), 2.41 (3H, s), 3.84-3.88 (5H, m), 4.23 (2H, t), 5.98 (2H, s), 6.60-7.15 (7H, m)

【0193】実施例33 4-(2-ベンジルオキシプロポキシ-5-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 2-ベンジルオキシプロポキシ-5-メトキシベンズアルデヒドの合成

アルゴン雰囲気下、2-ヒドロキシ-5-メトキシベン

ズアルデヒド 2.00 g (13.1 mmol) を DMF 20 ml に溶かし、60%水素化ナトリウム 632 mg (15.8 mmol) を加え室温にて1時間攪拌した。その後メタンスルホン酸ベンジルオキシプロピルエステル 3.86 g (15.8 mmol) を室温にて加え、80℃にて8時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液 ヘキサン:酢酸エチル 10:1) に付し、表題化合物を得た。

収量: 1.97 g、収率: 50%

H-NMR (CDCl₃): 2.12 (2H, quint), 3.67 (2H, t), 3.80 (3H, s), 4.15 (2H, t), 4.52 (2H, s), 6.93-7.32 (8H, m), 10.4 (1H, s)

【0194】2) 1-(2-ベンジルオキシプロポキシ-5-メトキシフェニル)-1-ブテニル-3-オンの合成

アセトニルトリフェニルホスホニウム クロリド 3.49 g (9.84 mmol) をエタノール (30 ml) に溶かしナトリウムエトキシド 670 mg (9.84 mmol) を0℃にて加えた。室温に戻し、1時間攪拌した後、2-ベンジルオキシプロポキシ-5-メトキシベンズアルデヒド 1.97 g (6.56 mmol) を加え1晩攪拌した。反応溶液を減圧下溶媒留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機相を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒留去して粗製生成物を得た。これをシリカゲル上でヘキサン/酢酸エチル (3:1) を用いて精製し表題化合物を得た。

収量: 1.82 g、収率: 82%

MS (ESI. m/z) 363 (M+Na⁺)

H-NMR (CDCl₃): 2.13 (2H, quint), 2.32 (3H, s), 3.69 (2H, t), 3.79 (3H, s), 4.12 (2H, t), 4.53 (2H, s), 6.69 (1H, d), 6.85-6.94 (2H, m), 7.07 (1H, d), 7.24-7.32 (5H, m), 7.82 (1H, d)

【0195】3) 4-(2-ベンジルオキシプロポキシ-5-メトキシフェニル)-3-シアノ-6-メチル-2-ピリドン の合成

α-シアノアセトアミド 495 mg (589 mmol) を DMSO 20 ml に溶かし、アルゴン雰囲気下、t-ブトキシカリウム 600 g (5.35 mmol)、1-(2-ベンジルオキシプロポキシ-5-メトキシフェニル)-1-ブテニル-3-オン 1.82 g (5.35 mmol) を室温にて順次加えて、15分間攪拌した。TLCにて原料の消失を確認した後、t-ブトキシカリウム 1.80 g (16.1 mmol) を加え、酸素を1分間バブリングし、酸素雰囲気下1時間攪拌した。反応溶液に3規定塩酸を20 ml 加えて1時間攪拌すると、黄褐色の結晶物質が析出した。この結晶を吸引濾過し、水、ヘキサン/酢酸エチル (1:1) 混合液で順次

洗浄し、100℃において1晩乾燥させて表題化合物を得た。

収量: 1.73 g、収率: 80%

MS (ESI. m/z) 427 (M+Na⁺)

H-NMR (CDCl₃): 2.04 (2H, quint), 2.40 (3H, s), 3.57 (2H, t), 3.80 (3H, s), 4.10 (2H, t), 4.49 (2H, s), 6.18 (1H, s), 6.82-6.96 (2H, m), 7.25-7.31 (7H, m)

【0196】4) 4-(2-ベンジルオキシプロポキシ-5-メトキシフェニル)-2-クロロ-3-シアノ-6-メチル-ピリジンの合成

4-(2-ベンジルオキシプロポキシ-5-メトキシフェニル)-3-シアノ-6-メチル-2-ピリドン 1.73 g (4.28 mmol) にオキシ塩化リン 10 ml を加え、100℃にて5時間攪拌した。この後、減圧下にてオキシ塩化リンを留去し、残渣を酢酸エチル中に加え、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して、表題化合物を得た。

収量: 1.36 g、収率: 75%

MS (ESI. m/z) 445 (M+Na⁺)

H-NMR (CDCl₃): 2.01 (2H, quint), 2.60 (3H, s), 3.53 (2H, t), 3.80 (3H, s), 4.10 (2H, t), 4.48 (2H, s), 6.79-7.32 (9H, m)

【0197】5) 4-(2-ベンジルオキシプロポキシ-5-メトキシフェニル)-3-シアノ-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジンの合成

アルゴン雰囲気下、セサモール 533 mg (3.86 mmol) を DMF 10 ml に溶かし、60%水素化ナトリウム 154 mg (3.86 mmol) を0℃にて加え、1時間攪拌した。この後、4-(2-ベンジルオキシプロポキシ-5-メトキシフェニル)-2-クロロ-3-シアノ-6-メチル-ピリジン 1.36 g (3.22 mmol) を加え、80℃にて12時間攪拌した。反応溶液を水にあげ、酢酸エチルで有機層を抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液 ヘキサン:酢酸エチル 3:1) に付し、表題化合物を得た。

収量: 550 mg、収率: 33%

MS (ESI. m/z) 547 (M+Na⁺)

H-NMR (CDCl₃): 2.03 (2H, quint), 2.41 (3H, s), 3.56 (2H, t), 3.80 (3H, s), 4.11 (2H, t), 4.48 (2H, s), 5.99 (2H, s), 6.63-6.97 (7H, m), 7.22-7.31 (5H, m)

【0198】6) 4-(2-ベンジルオキシプロポキシ-5-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-アルデヒド の合成

アルゴン雰囲気下、塩化メチレン 10 ml 中、4-(2

10

20

30

40

50

ーベンジルオキシプロポキシ-5-メトキシフェニル)-3-シアノ-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン550mg(1.05mmol)を溶かし、水素化ジイソブチルアルミニウム1Mヘキサン溶液3.15mlを0℃にて加え、室温にて1晩攪拌した。水1mlを加え1時間攪拌した後、セライト濾過し残渣を酢酸エチルにて洗浄した。濾液を減圧下にて溶媒留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液 クロロホルム)に付し、表題化合物を得た。

収量: 430mg、収率: 78%

MS(ESI, m/z) 550(M+Na⁺)

H-NMR(CDC13): 2.03(2H, quint), 2.41(3H, s), 3.56(2H, t), 3.80(3H, s), 4.11(2H, t), 4.48(2H, s), 5.99(2H, s), 6.63-6.97(7H, m), 7.25-7.31(5H, m), 10.2(1H, s)

【0199】7) 4-(2-ベンジルオキシプロポキシ-5-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-カルボン酸の合成

4-(2-ベンジルオキシプロポキシ-5-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-アルデヒド430mg(0.815mmol)を水5ml、塩化メチレン10mlに溶かし、氷冷下、2-メチルブテン343mg(4.89mmol), アミド硫酸118mg(1.22mmol), 亜塩素酸ナトリウム258mg(2.85mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液 クロロホルム: メタノール 9:1)にて精製し、表題化合物を得た。

収量: 34mg、収率: 8%

MS(ESI, m/z) 544(MH⁺)

H-NMR(CDC13): 1.90(2H, quint), 2.35(3H, quin t), 3.44(2H, t), 3.71(3H, s), 3.93(2H, t), 4.39(2H, s), 5.94(2H, s), 6.55-6.83(7H, m), 7.22-7.28(5H, m)

【0200】実施例34 4-[2-(2-ヒドロキシプロポキシ)-5-メトキシフェニル]-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-カルボン酸の合成

4-(2-ベンジルオキシプロポキシ-5-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-カルボン酸26mg(0.0478mmol)をエタノール5mlに溶かし、10%パラジウム炭素を触媒量加えて、水素雰囲気下(1atm)室温にて48時間攪拌した。反応溶液を濾過しエタノールで洗浄後、濾液を減圧下溶媒留去し

た。得られた残渣をクロロホルム、ヘキサンから再結晶して表題化合物を得た。

収量: 18mg、収率: 83%

MS(ESI, m/z) 454(MH⁺)

H-NMR(CDC13): 1.88(2H, br s), 2.41(3H, s), 3.65(2H, br s), 3.78(3H, s), 4.01(2H, br s), 5.98(2H, s), 6.61-6.87(7H, m)

【0201】実施例35 6-(2-(5-メチルフリル))-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 2-(3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル)-5-メチルフランの合成

2-アセチル-5-メチルフラン2.48g(20.0mmol), p-アニスアルデヒド2.43ml(20.0mmol)のTHF50ml溶液に1規定水酸化ナトリウム溶液20mlを加え室温で4日間攪拌する。酢酸エチルで抽出し、水、1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:5ついで1:1)に付し表題化合物を得た。

収量: 2.45g、収率: 50.5%

MS(ESI, m/z) 243(MH⁺)

H-NMR(CDC13): 2.44(3H, s), 3.85(3H, s), 6.21(1H, dd), 6.93(2H, d), 7.23(1H, d), 7.25(1H, d), 7.60(2H, d), 7.83(1H, d)

【0202】2) 3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-(2-(5-メチルフリル))ピリドンの合成

アルゴン雰囲気下、室温でシアノアセトアミド850mg(10.1mmol), t-ブトキシカリウム1.13g(10.1mmol)のDMSO10ml溶液に2-(3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル)-5-メチルフラン2.45g(10.1mmol)のDMSO20mlを加え15分間攪拌する。t-ブトキシカリウム3.40g(30.3mmol)を加え1分間酸素をバブリングする。酸素雰囲気下1時間攪拌した後、1規定塩酸を氷冷下加え析出した結晶を濾取する。水で洗い減圧下乾燥し表題化合物を得た。この化合物は精製せずに以下の反応に用いる。

収量: 2.66g、収率: 86.0%

MS(ESI, m/z) 282(MH⁺)

H-NMR(CDC13): 2.44(3H, s), 3.89(3H, s), 6.25(1H, s), 6.74(1H, s), 7.04(2H, d), 7.67-7.70(3H, m)

【0203】3) 2-クロロ-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-(2-(5-メチルフリル))ピリジンの合成

3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-(5

ーメチルフリル) ピリドン 2.66 g (8.7 mmol) をオキシ塩化リン 15 ml に溶解し 90℃で一晩攪拌する。オキシ塩化リンを減圧下留去し残渣を酢酸エチルに溶解する。飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去し得られる結晶を酢酸エチルで洗浄し表題化合物を得た。このものはこれ以上精製せずに以下の反応に利用した。

収量: 2.60 g

H-NMR(CDC13): 2.42 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.21 (1H, d), 7.05 (2H, d), 7.22 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.684 (2H, d)

【0204】4) 3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-(2-(5-メチルフリル))-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジンの合成

セサモール 1.20 g (8.7 mmol)、水素化ナトリウム 700 mg (60%オイルディスパーション、17.5 mmol) より作成したフェノキシドイオンの DMF 20 ml 溶液に 2-クロロ-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-(2-(5-メチルフリル))ピリジン 2.60 g を加えアルゴン雰囲気下室温で1時間攪拌する。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:3)に付し得られる結晶をさらに酢酸エチル:ヘキサン 1:1で洗浄すると、表題化合物を得た。

収量: 750 mg、収率: 3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-(5-メチルフリル)ピリドンより 20.2%

MS(ESI, m/z) 427 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 2.37 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.03 (2H, s), 6.10 (1H, d), 6.72 (1H, dd), 6.80-84 (3H, m), 7.06 (2H, d), 7.39 (1H, s), 7.68 (2H, d)

【0205】5) 6-(2-(5-メチルフリル))-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-アルデヒドの合成

3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-(2-(5-メチルフリル))-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン 300 mg (0.7 mmol) をベンゼン 10 ml に溶解しアルゴン雰囲気下室温で水素化ジイソブチルアルミニウム 1Mヘキサン溶液 2.8 ml (2.8 mmol) を滴下する。室温で2時間攪拌しメタノールと水で反応を停止する。室温で30分攪拌し、不溶物をセライトを用いて濾過する。濾液を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:3)に付し表題化合物を得た。このものは分離困難な不純物を含

むがこれ以上精製せずに以下の反応に用いる。

収量: 90 mg

【0206】6) 6-(2-(5-メチルフリル))-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

6-(2-(5-メチルフリル))-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-アルデヒド 90 mg を塩化メチレン 2 ml、水 1 ml に溶解し、0℃で2-メチルー2-ブテン 0.2 ml (1.9 mmol)、アミド硫酸 30 mg (0.31 mmol)、亜塩素酸ナトリウム 90 mg (0.78 mmol) を加え室温に戻して1時間攪拌する。塩化メチレンで抽出し無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:1)に付し表題化合物を得た。

収量: 13 mg、収率: 3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-(2-(5-メチルフリル))-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジンより 4.2%

MS(ESI, m/z) 446 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 2.35 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.00 (2H, s), 6.05 (1H, dd), 6.69 (1H, dd), 6.75 (1H, d), 6.79 (1H, d), 6.80 (1H, d), 6.97 (2H, d), 7.34 (1H, s), 7.48 (2H, d)

【0207】実施例 36 6-(2-チオフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 2-(3-(4-メトキシフェニル))-2-プロペノイル)チオフェンの合成

2-アセチルチオフェン 2.5 g (19.8 mmol)、p-アニスアルデヒド 2.43 ml (20.0 mmol) の THF 50 ml 溶液に1規定水酸化ナトリウム溶液 20 ml を加え室温で4日間攪拌する。酢酸エチルで抽出し、水、1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:3)に付し表題化合物を得た。

収量: 2.76 g、収率: 57.1%

MS(ESI, m/z) 245 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 3.86 (3H, s), 6.94 (2H, d), 7.18 (1H, dd), 7.31 (1H, d), 7.60 (2H, d), 7.66 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.85 (1H, m)

【0208】2) 3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-(2-チオフェニル)ピリジンの合成

アルゴン雰囲気下、室温でシアノアセトアミド 950 mg (11.3 mmol)、t-ブトキシカリウム 1.27 g (11.3 mmol) の DMSO 10 ml 溶液に2

ー(3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル)チオフエン2.76g(11.3mmol)のDM SO 20mlを加え15分間攪拌する。t-ブトキシカリウム3.80g(33.9mmol)を加え1分間酸素をバブリングする。酸素雰囲気下1時間攪拌した後、1規定塩酸を氷冷下加え析出した結晶を濾取する。水で洗い減圧下乾燥し表題化合物を得た。この化合物は精製せずに以下の反応に用いる。

収量: 3.87g、収率: 定量的

MS(ESI, m/z) 309 (MH⁺)

【0209】3) 2-クロロ-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-(2-チオフエニル)ピリジンの合成

3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-チオフエニルピリドン3.87g(12.6mmol)をオキシ塩化リン15mlに溶解し70℃で一晩攪拌する。オキシ塩化リンを減圧下留去し残渣を酢酸エチルに溶解する。飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去し得られる結晶を酢酸エチルで洗浄し表題化合物を得た。このものはこれ

収量: 2.21g

MS(ESI, m/z) 284 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 3.89 (3H, s)、6.96 (2H, d)、7.17 (1H, dd)、7.56 (1H, dd)、7.58 (1H, s)、7.61 (2H, d)、7.77 (1H, dd)

【0210】4) 3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-(2-チオフエニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジンの合成

セサモール940mg(6.8mmol)、水素化ナトリウム540mg(60%オイルディスパーション、13.5mmol)より作成したフェノキシドイオンのDMF 10ml溶液に2-クロロ-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-(2-チオフエニル)ピリジン2.21gをDMF 20mlに溶解して加え、アルゴン雰囲気下室温で2時間攪拌する。減圧下溶媒を留去し、得られる結晶を水、酢酸エチルで洗浄し表題化合物を得た。

収量: 1.82g、収率: 2-(3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル)チオフエンより37.6%

MS(ESI, m/z) 331 (M+Na)

H-NMR(CDC13): 3.90 (3H, s)、6.04 (2H, s)、6.75 (1H, dd)、6.84 (1H, d)、6.86 (1H, d)、7.05-7.10 (3H, m)、7.37 (1H, s)、7.42 (1H, dd)、7.60 (1H, dd)、7.66 (2H, d)

【0211】5) 6-(2-チオフエニル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-アルデヒドの合成

3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-(2

チオフエニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン860mg(2.0mmol)をベンゼン20mlに溶解しアルゴン雰囲気下室温で水素化ジイソブチルアルミニウム1Mヘキサン溶液8.0ml(8.0mmol)を滴下する。室温で2時間攪拌しメタノールと水で反応を停止する。室温で30分攪拌し、1規定塩酸を加え塩化メチレンで抽出し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:3)に付し表題化合物を得た。このものは分離困難な不純物を含むがこれ以上精製せずに以下の反応に用いる。

収量: 40mg

MS(ESI, m/z) 432 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 3.88 (3H, s)、6.03 (2H, s)、6.72 (1H, dd)、6.82 (1H, d)、6.84 (1H, d)、7.02 (2H, d)、7.06 (1H, dd)、7.27 (1H, s)、7.36 (2H, d)、7.40 (1H, dd)、7.57 (1H, dd)、10.25 (1H, s)

【0212】6) 6-(2-チオフエニル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

6-(2-チオフエニル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-アルデヒド40mgを塩化メチレン2ml、水1mlに溶解し、0℃で2-メチル-2-ブテン0.1ml(0.9mmol)、アミド硫酸20mg(0.21mmol)、亜塩素酸ナトリウム40mg(0.56mmol)を加え室温に戻して30分間攪拌する。塩化メチレンで抽出し無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:1)に付し表題化合物を得た。

収量: 40mg、収率: 3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-(2-チオフエニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジンより4.5%

MS(ESI, m/z) 448 (MH⁺)

H-NMR(CDC13): 3.79 (3H, s)、5.98 (2H, s)、6.68 (1H, br)、6.74-6.82 (2H, m)、6.90-6.98 (2H, m)、7.04 (1H, dd)、7.28 (1H, m)、7.34 (1H, br d)、7.40-7.48 (2H, m)、7.50 (1H, d)

【0213】実施例37 5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 3-シアノ-5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-ピリドンの合成

アルゴン雰囲気下、3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-ピリドン1g(4.42mmol)をアセトニトリル10mlに溶かし、N-ヨウ

10

20

30

40

50

化コハク酸イミド (以下NISと略す) 1.99 g

(8.84 mmol)を加えて、100℃にて、1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残渣の結晶物をクロロホルム、ヘキサンから再結晶させ、表題化合物を得た。

収量: 940 mg、収率: 48%

MS (ESI. m/z) 389 (M+Na+)

H-NMR (CDCl₃): 2.73 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.02 (2H, d), 7.23 (2H, d)

【0214】2) 2-クロロ-3-シアノ-5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-ピリジンの合成

3-シアノ-5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-ピリドン 940 mg (2.57 mmol)にオキシ塩化リン 30 mlを加え、100℃にて4時間攪拌した。この後、減圧下にてオキシ塩化リンを留去し、残渣を酢酸エチル中に加え、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して、表題化合物を得た。

収量: 730 mg、収率: 74%

H-NMR (CDCl₃): 2.90 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.03 (2H, d), 7.19 (2H, d)

【0215】3) 3-シアノ-5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジンの合成

アルゴン雰囲気下、セサモール 313 mg (1.89 mmol)をDMF 20 mlに溶かし、60%水素化ナトリウム 91 mg (2.27 mmol)を0℃にて加え、1時間攪拌した。この後、2-クロロ-3-シアノ-5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-ピリジン 730 mg (1.89 mmol)を加え、室温にて24時間攪拌した。反応溶液を水にあげ、酢酸エチルで有機層を抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル 3:1)に付し、表題化合物を得た。

収量: 400 mg、収率: 44%

MS (ESI. m/z) 487 (MH+)

H-NMR (CDCl₃): 2.71 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.02 (2H, s), 6.63-6.82 (3H, m), 7.04 (2H, d), 7.24 (2H, d)

【0216】4) 5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-アルデヒドの合成

アルゴン雰囲気下、塩化メチレン 3 ml中、5-ヨード-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン 183 mg (0.376 mmol)を溶かし、水素化ジイソブチルアルミニウム 1 Mヘキサン溶液 1.

13 mlを0℃にて加え、室温にて1晩攪拌した。この後水 1 mlを加え1時間攪拌した後、セライト濾過し残渣を酢酸エチルにて洗浄した。濾液を減圧下にて溶媒留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム)に付し、表題化合物を得た。

収量: 170 mg、収率: 92%

MS (ESI. m/z) 490 (MH+)

H-NMR (CDCl₃): 2.70 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.02 (2H, s), 6.63-6.82 (3H, m), 7.03 (2H, d), 7.24 (2H, d), 9.91 (1H, s)

【0217】5) 5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-カルボン酸の合成

5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-アルデヒド 170 mg (0.347 mmol)を水 5 ml, 塩化メチレン 10 mlに溶かし、氷冷下、2-メチル-ブテン 146 mg (2.08 mmol), アミド硫酸 51 mg (0.521 mmol), 亜塩素酸ナトリウム 110 mg (1.21 mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、塩化メチレンにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム: メタノール 9:1)にて精製し、表題化合物を得た。

収量: 10 mg、収率: 6%

MS (ESI. m/z) 506 (MH+)

H-NMR (CDCl₃): 2.66 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.99 (2H, s), 6.58-6.78 (3H, m), 6.92 (2H, d), 7.14 (2H, d)

【0218】実施例38 5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 3-[3-シアノ-4-メトキシフェニル-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-5-イル]-2-プロペン酸 エチルエステルの合成

3-シアノ-5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン 520 mg (1.07 mmol)をDMF 5 mlに溶かし、アクリル酸エチル 134 mg (1.34 mmol), Pd(OAc)₂ 212 mg (0.0535 mmol), トリフェニルホスフィン 28 mg (0.107 mmol), トリエチルアミン 5 mlを加え、100℃にて24時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル 5:1)にて精製し、表題化合物を得た。

収量：340mg、収率：69%

MS(ESI, m/z) 459(MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) : 1.25 (3H, t), 2.53 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.17 (2H, q), 5.81 (1H, d), 6.01 (2H, s), 6.65-6.83 (3H, m), 7.13 (2H, d), 7.27 (2H, d), 7.42 (1H, d)

【0219】2) 5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-アルデヒドの合成

アルゴン雰囲気下、塩化メチレン10ml中、3-[3-シアノ-4-メトキシフェニル]-6-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-5-イル]-2-プロペン酸 エチルエステル340mg (0.742mmol) を溶かし、水素化ジソブチルアルミニウム1Mヘキサン溶液5.19mlを0℃にて加え、室温にて1晩撹拌した。水1mlを加え1時間撹拌した後、セライト濾過し残渣を酢酸エチルにて洗浄した。濾液を減圧下にて溶媒留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液 ヘキサン：酢酸エチル 5:1) に付し、表題化合物を得た。

収量：120mg、収率：39%

MS(ESI, m/z) 420(MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) : 2.46 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.09 (2H, br s), 5.58-5.68 (1H, m), 6.01 (2H, s), 6.16-6.29 (1H, m), 6.62-7.26 (7H, m), 9.99 (1H, s)

【0220】3) 5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-カルボン酸の合

5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-アルデヒド120mg (0.286mmol) を水5ml, 塩化メチレン10mlに溶かし、氷冷下、2-メチル-2-ブテン120mg (1.72mmol), アミド硫酸42mg (0.429mmol), 亜硫酸ナトリウム90.5mg (1.00mmol) を加え、室温にて3時間撹拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液 クロロホルム：メタノール 9:1) にて精製し、表題化合物を得た。

収量：42mg、収率：34%

MS(ESI, m/z) 436(MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) : 2.41 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.58 (1H, dt), 5.97 (2H, s), 6.21 (1H, d), 6.59-6.88 (5H, m), 7.11-7.14 (2H, m)

【0221】実施例39 6-フェニル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシ

フェニルオキシ) ピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 3-(4-メトキシフェニル)-1-オキソ-1-フェニル-2-プロペンの合成

アセトフェノン2.4g (20.0mmol)、p-アニスアルデヒド2.43ml (20.0mmol) のメタノール20ml溶液にナトリウム50mgを加え室温で2日間撹拌する。メタノールを減圧下留去し、酢酸エチルで抽出し、水、1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン1:3) に付し表題化合物を得た。

収量：3.0g、収率：62.9%

MS(ESI, m/z) 239 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) : 3.85 (3H, s), 6.94 (2H, d), 7.40 (1H, d), 7.45-7.60 (5H, m), 7.78 (1H, d), 8.01 (2H, m)

【0222】2) 3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-フェニルピリジンの合成

アルゴン雰囲気下、室温でシアノアセトアミド1.06g (12.6mmol)、t-ブトキシカリウム1.41g (12.6mmol) のDMSO10ml溶液に3-(4-メトキシフェニル)-1-オキソ-1-フェニル-2-プロペン3.00g (12.6mmol) のDMSO20ml溶液を加え20分間撹拌する。t-ブトキシカリウム4.24g (37.8mmol) を加え1分間酸素をバブリングする。酸素雰囲気下1時間撹拌した後、1規定塩酸を氷冷下加え析出した結晶を濾取する。水で洗い減圧下乾燥し表題化合物を得た。この化合物は精製せずに以下の反応に用いる。

収量：3.12g、収率：81.9%

MS(ESI, m/z) 303 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) : 3.84 (3H, s), 6.60-7.10 (5H, m), 7.40-7.90 (5H, m)

【0223】3) 2-クロロ-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-フェニルピリジンの合成

3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-フェニルピリドン1.32g (4.4mmol) をオキシ塩化リン20mlに溶解し100℃で一晩撹拌する。オキシ塩化リンを減圧下留去し得られる結晶を酢酸エチルで洗浄し表題化合物を得た。このものはこれ以上精製せずに以下の反応に利用した。

収量：770mg

MS(ESI, m/z) 321 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) : 3.90 (3H, s), 7.08 (2H, d), 7.52 (3H, m), 7.63 (2H, d), 7.76 (1H, s), 8.06-8.10 (2H, m)

【0224】4) 3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-フェニル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ) ピリジンの合成

セサモール330mg (2.4mmol)、水素化ナト

リウム 200 mg (60% オイルディスパーション、5.0 mmol) より作成したフェノキシドイオンの DMF 10 ml 溶液に 2-クロロ-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-フェニルピリジン 770 mg を加え、アルゴン雰囲気下室温で 2 時間攪拌する。減圧下溶媒を留去し、得られる残渣を酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し減圧下溶媒を留去する。得られる結晶を酢酸エチル：ヘキサン 1：3 で洗浄し、表題化合物を得た。

収量：780 mg、収率：3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-フェニルピリジンより 42.0%
H-NMR(CDC13)：3.90 (3H, s)、6.04 (2H, s)、6.75 (1H, dd)、6.83 (1H, d)、6.85 (1H, d)、7.08 (2H, d)、7.42 (3H, m)、7.54 (1H, s)、7.68 (2H, d)、7.88 (2H, m)

【0225】5) 6-フェニル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-アルデヒドの合成

3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-フェニル-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン 100 mg (0.24 mmol) を塩化メチレンに溶解しアルゴン雰囲気下 0℃ で水素化ジイソブチルアルミニウム 1M ヘキサン溶液 1.0 ml (1.0 mmol) を滴下する。室温に戻し一晩攪拌し、メタノールと水で反応を停止する。室温で 30 分攪拌し、セライトを用いて濾過し溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン 1：1) に付し表題化合物を得た。このものは分離困難な不純物を含むがこれ以上精製せずに以下の反応に用いる。

収量：60 mg

MS(ESI, m/z) 58 (M+MeOH)

【0226】6) 6-フェニル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

6-フェニル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン-3-アルデヒド 60 mg を塩化メチレン 4 ml、水 2 ml に溶解し、0℃ で 2-メチル-2-ブテン 0.1 ml (0.9 mmol)、アミド硫酸 20 mg (0.21 mmol)、亜塩素酸ナトリウム 50 mg (0.70 mmol) を加え室温に戻して 20 分間攪拌する。塩化メチレンで抽出し無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン 1：1 2 回展開) に付し表題化合物を得た。

収量：15 mg、収率：3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-フェニル-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジンより 14.2%

MS(ESI, m/z) 442 (MH+)

H-NMR(CDC13)：3.83 (3H, s)、6.00 (2H, s)、6.70 (1H, m)、6.80 (2H, m)、6.97 (2H, br d)、7.34-7.42 (3H, m)、7.44-7.52 (3H, m)、7.84-7.90 (2H, m)

【0227】実施例 40 5-(3-ヒドロキシ-1-プロピル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-カルボン酸の合成

5-(3-ヒドロキシ-1-プロピル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-カルボン酸 10 mg (0.0230 mmol) をエタノール 5 ml に溶かし、10%パラジウム炭素を触媒量加えて、水素雰囲気下 (1 atm) 室温にて 1 時間攪拌した。反応溶液を濾過しエタノールで洗浄後、濾液を減圧下溶媒留去した。得られた残渣をクロロホルム、ヘキサンから再結晶して表題化合物を得た。

収量：8 mg、収率：78%

MS(ESI, m/z) 438 (MH+)

1H-NMR(CDC13)：1.50-1.59 (2H, m)、2.45-2.52 (5H, m)、3.45 (2H, t)、3.83 (3H, s)、5.98 (2H, s)、6.60-6.78 (3H, m)、6.93 (2H, d)、7.17 (2H, d)

【0228】実施例 41 3-(5-テトラゾイル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-(2-チオフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジンの合成

3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-(2-チオフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)ピリジン 100 mg (0.23 mmol) をトルエン 10 ml に溶解しアジ化ナトリウム 100 mg (1.5 mmol)、塩化トリ-n-ブチルスズ 0.27 ml (1.0 mmol) から作成したアジ化トリ-n-ブチルスズを加え一晩加熱還流する。1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去し、得られる結晶を塩化メチレンで洗浄し表題化合物を得た。

収量：20 mg、収率：18.4%

MS(ESI, m/z) 472 (MH+)

H-NMR(DMSO-d6)：3.76 (3H, s)、6.63 (1H, dd)、6.86 (1H, dd)、6.88-6.96 (3H, m)、7.13-7.20 (3H, m)、7.66 (1H, d)、7.79 (1H, s)、7.95 (1H, d)

【0229】実施例 42 3-[3-カルボキシル-4-メトキシフェニル-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-5-イル]-2-プロペン酸 エチルエステルの合成

5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-カルボン酸 40 mg (0.0419 mmol) を DMF 3 ml に溶かし、アクリル酸エチル 12 mg (0.119 mmol)、Pd(OAc)₂ 20.889 mg (0.00396 mmol)、トリフェニルホス

フィン 2. 1 mg (0. 00792 mmol), トリエチルアミン 3 ml を加え、100℃にて3日間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液 クロロホルム: メタノール 9: 1) にて精製し、表題化合物を得た。

収量: 20 mg、収率: 53%

MS (ESI, m/z) 478 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 1.24 (3H, t), 2.48 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.15 (2H, q), 5.76 (1H, d), 5.99 (2H, s), 6.59-7.14 (7H, m), 7.41 (2H, d)

【0230】実施例 43 5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-3-(5-テトラゾイル)ピリジンの合成

1) 1-(4-メトキシフェニル)-1-ブテン-3-オンの合成

p-アニスアルデヒド 50 ml (411 mmol) をアセトン 300 ml に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム溶液 50 ml を加え室温で一晩撹拌する。アセトンを減圧下留去し得られる結晶を、水、エタノールで洗浄し表題化合物を得た。

収量: 57.4 g、収率: 79.3%

MS (ESI, m/z) 177 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.36 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.72 (1H, d), 6.93 (2H, d), 7.48 (1H, d), 7.50 (2H, d)

【0231】2) 3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチルピリジンの合成

アルゴン雰囲気下、室温でシアノアセトアミド 27.4 g (326 mmol)、t-ブトキシカリウム 36.6 g (326 mmol) の DMSO 600 ml 溶液に 1-(4-メトキシフェニル)-1-ブテン-3-オン 57.4 g (326 mmol) を加え 15 分間撹拌する。t-ブトキシカリウム 110 g (980 mmol) を加え 1 分間酸素をバブリングする。酸素雰囲気下 1 時間撹拌した後、氷水にあげ濃塩酸、水を加え析出した結晶を濾取する。水で洗い減圧下乾燥し表題化合物を得た。この化合物は精製せずに以下の反応に用いる。

収量: 58.5 g、収率: 74.7%

MS (ESI, m/z) 241 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.50 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.28 (1H, s), 7.01 (2H, d), 7.60 (2H, d)

【0232】3) 3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-5-ヨード-2-ピリジンの合成 3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチルピリドン 7.86 g (32.7 mmol) をアセトニトリル 100 ml に溶解し、N-ヨウ化コハク酸イミド 14.7 g (65.3 mmol) を加え、一晩加熱環流する。放冷後沈殿をろ取し、酢酸エチルで洗浄し表題化

合物を得た。

収量: 8.42 g、収率: 70.3%

MS (ESI, m/z) 367 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.53 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.07 (2H, d), 7.22 (2H, d)

【0233】4) 2-クロロ-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-5-ヨードピリジンの合成

3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-5-ヨード-2-ピリドン 8.42 g (23.0 mmol) をオキシ塩化リン 100 ml に溶解し 100℃で一晩撹拌する。オキシ塩化リンを減圧下留去し得られる結晶を酢酸エチルで洗浄し、表題化合物を得た。このものはこれ以上精製せずに以下の反応に利用した。

収量: 6.76 g、収率: 76.5%

¹H-NMR (CDCl₃): 2.90 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.03 (2H, d), 7.24 (2H, d)

【0234】5) 3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-5-ヨードピリジンの合成

セサモール 2.56 g (18.5 mmol)、水素化ナトリウム 890 mg (60% オイルディスパーション、22.3 mmol) より作成したフェノキシドイオンの DMF 50 ml 溶液に 2-クロロ-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-5-ヨードピリジン 7.12 g (18.5 mmol) を 0℃で加え、アルゴン雰囲気下室温に戻して 30 分間撹拌する。減圧下溶媒を留去し、得られる結晶を水、酢酸エチルで洗浄し、表題化合物 6.47 g を得た。洗浄液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン 1: 3) に付しさらに 0.72 g を得た。

収量: 7.19 g、収率: 79.9%

MS (ESI, m/z) 487 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.71 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.65 (1H, dd), 6.72 (1H, d), 6.81 (1H, d), 7.04 (2H, d), 7.24 (2H, d)

【0235】6) 3-シアノ-5-(2-エトキシカルボニルエチニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ピリジンの合成

3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-5-ヨードピリジン 2.0 g (4.1 mmol)、アクリル酸メチル 10 ml (92 mmol)、トリ-n-ブチルアミン 3.0 ml (13 mmol)、酢酸パラジウム 20 mg (0.09 mmol) を DMF 20 ml に溶解し 150℃で 10 時間加熱環流する。不溶解物を濾過し、減圧か溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出する。1 規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥

後減圧下溶媒を留去し得られる結晶を酢酸エチル、ヘキサンで洗浄し表題化合物を得た。

収量：1.90 g、収率：定量的

MS (ESI, m/z) 459 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) : 1.26 (3H, t), 2.53 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.18 (2H, q), 5.81 (1H, d), 6.03 (2H, s), 6.67 (1H, dd), 6.75 (1H, d), 6.82 (1H, d), 7.02 (2H, d), 7.26 (2H, d), 7.43 (1H, d)

【0236】7) 3-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ピリジンの合成

3-シアノ-5-(2-エトキシカルボニルエテニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ピリジン 1.57 g (3.4 mmol) を塩化メチレン 20 ml に溶解しアルゴン雰囲気下-78度で水素化ジイソブチルアルミニウム 1Mヘキサン溶液 13.7 ml (13.7 mmol) を滴下する。-78度で1時間攪拌し、メタノールと水で反応を停止する。室温で2時間攪拌し、セライトを用いて濾過する。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン 1：1)に付し表題化合物を得た。

収量：1.17 g、収率：82.6%

MS (ESI, m/z) 417 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) : 2.47 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.11 (2H, m), 5.64 (1H, dt), 6.02 (2H, s), 6.28 (1H, dt), 6.67 (1H, dd), 6.75 (1H, d), 6.81 (1H, d), 6.98 (2H, d), 7.26 (2H, d)

【0237】8) 5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-3-(5-テトラゾイル)ピリジンの合成

3-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ピリジン 300 mg (0.72 mmol) をトルエン 10 ml に溶解しアジ化ナトリウム 300 mg (4.6 mmol)、塩化トリ-n-ブチルスズ 0.81 ml (3.0 mmol) から作成したアジ化トリ-n-ブチルスズを加え一晩加熱環流する。1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去し、得られる結晶を塩化メチレンで洗浄し表題化合物を得た。

収量：200 mg、収率：60.5%

MS (ESI, m/z) 460 (MH⁺)

HRMS (FAB) 460.1599 (C₂₄H₂₂N₅O₅ 460.1621)

H-NMR (DMSO-d₆) : 2.45 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.88 (2H, m), 4.73 (1H, m), 5.63 (1H, dt), 6.05 (2H, s), 6.20 (1H, dt), 6.53 (1H, dd), 6.75 (1H, d), 6.81 (2H, d), 6.89 (1H, d), 6.93 (2H, d)

81 (2H, d), 6.89 (1H, d), 6.93 (2H, d)

【0238】実施例44 3-(2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-3-(5-テトラゾイル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチルピリジン-5-イル)プロペノイックアシド モルホリンアミドの合成

1) 3-シアノ-5-(2-カルボキシエテニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ピリジンの合成

3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-5-ヨードピリジン 720 mg (1.5 mmol)、アクリル酸 1.0 ml (14.7 mmol)、トリ-n-ブチルアミン 5.0 ml (21 mmol)、酢酸パラジウム 10 mg (0.04 mmol) を DMF 10 ml に溶解し 150℃ で 2 時間加熱環流する。不溶解物を濾過し、減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出する。1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去し得られる結晶を酢酸エチル、ヘキサンで洗浄し表題化合物を得た。

収量：450 mg、収率：70.6%

MS (ESI, m/z) 431 (MH⁺)

H-NMR (DMSO-d₆) : 2.45 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.82 (1H, d), 6.10 (2H, s), 6.72 (1H, dd), 6.96 (1H, s), 6.98 (1H, d), 7.12 (2H, d), 7.26 (1H, d), 7.34 (2H, d)

【0239】2) 3-(2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチルピリジン-5-イル)プロペノイックアシド モルホリンアミドの合成

3-シアノ-5-(2-カルボキシエテニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ピリジン 100 mg (0.23 mmol)、モルホリン 0.1 ml (1.1 mmol) を塩化メチレン 5 ml に溶解し WSC 100 mg (0.52 mmol)、ジメチルアミノピリジン 5 mg を加え室温で 4 時間攪拌する。酢酸エチルで抽出し、1規定水酸化ナトリウム、1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去し、表題化合物を得た。この化合物はこれ以上精製せずに以下の反応に用いる。

収量：120 mg、収率：定量的

MS (ESI, m/z) 500 (MH⁺)

H-NMR (CDCl₃) : 2.51 (3H, s), 2.96-3.04 (2H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.54-3.68 (4H, m), 3.85 (3H, s), 5.91 (1H, d), 6.03 (2H, s), 6.66 (1H, dd), 6.74 (1H, d), 6.82 (1H, d), 7.01 (2H, d), 7.26 (2H, d), 7.46 (1H, d)

【0240】3) 3-(2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-3-(5-テトラゾイル)-4-

(4-メトキシフェニル)-6-メチルピリジン-5-イル) プロパノイックアシド モルホリンアミドの合成
3-(2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチルピリジン-5-イル) プロパノイックアシド
モルホリンアミド 120 mg (0.24 mmol) をトルエン 5 ml に溶解し、アジ化ナトリウム 100 mg (1.5 mmol)、塩化トリ-n-ブチルスズ 0.27 ml (1.0 mmol) から作成したアジ化トリ-n-ブチルスズを加え一晩加熱還流する。4 規定塩酸ジオキササン溶液を加え、得られる結晶を酢酸エチルで洗浄し表題化合物を得た。

収量: 70 mg、収率: 53.8%

MS (ESI, m/z) 543 (MH⁺)

HRMS (FAB) 543.2004 (C₂₈H₂₇N₆O₆ 543.1992 M H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.48 (3H, s), 3.16-3.27 (2H, m), 3.36-3.60 (6H, m), 3.72 (3H, s), 6.07 (2H, s), 6.34 (1H, d), 6.55 (1H, dd), 6.77 (1H, d), 6.86 (2H, d), 6.92 (1H, d), 6.97 (2H, d), 7.22 (1H, d)

【0241】実施例 45 4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-5-(3-(2-ピリジルオキシ)-1-プロペニル)-3-(5-テトラゾイル) ピリジンの合成
1) 2-アリルオキシピリジンの合成

DMF 20 ml 中 2-ヒドロキシピリジン 0.96 g (10.1 mmol) に 60% 水素化ナトリウム 0.44 g (11.0 mmol)、臭化アリル 2.6 ml (30.0 mmol) を室温で 4 時間攪拌した。減圧下で DMF を留去後水を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール 50:1) で精製し表題化合物を得た。

収量: 1.12 g (8.26 mmol)、収率: 81.9%

¹H-NMR (CDCl₃): 4.55-4.60 (2H, m), 5.14-5.29 (2H, m), 5.89-6.03 (1H, m), 6.15-6.20 (1H, t), 6.57-6.60 (1H, d), 7.22-7.36 (2H, m)

【0242】2) 3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-5-(3-(2-ピリジルオキシ)-1-プロペニル) ピリジンの合成

DMF 6 ml 中 3-シアノ-5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) ピリジン 284 mg (0.58 mmol)、2-アリルオキシピリジン 121 mg (0.89 mmol)、酢酸パラジウム 15 mg (0.07 mmol) とトリブチルアミン 0.42 ml (1.76 mmol) を 150℃ で 3.5 時間加熱攪拌した。減圧下で DMF を留去後水を加え、酢酸エチルで抽出し有機層

を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール 100:1) で精製し表題化合物を得た。

収量: 212 mg (0.43 mmol)、収率: 73.5%

MS (ESI, m/z) 494 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.43 (3H, s, Me), 3.86 (3H, s, MeO), 4.50-4.52 (2H, d), 5.52-5.62 (1H, dt), 6.02 (2H, s), 6.04-6.10 (1H, dt), 6.21-6.27 (1H, d), 6.51-6.55 (1H, d), 6.63-6.83 (3H, m), 6.86-6.90 (1H, m), 6.92-6.95 (2H, d), 7.18-7.21 (2H, d), 7.28-7.32 (1H, m)

【0243】3) 3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-5-(3-(2-ピリジルオキシ)-1-プロペニル) ピリジンの合成

アジ化ナトリウム 215 mg (3.31 mmol) と塩化トリブチルスズ 0.54 ml (1.99 mmol) を水 10 ml 中氷浴下で 4 時間攪拌した。塩化メチレンで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣にトルエン 15 ml、3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-5-(3-(2-ピリジルオキシ)-1-プロペニル) ピリジン 212 mg (0.43 mmol) を加え 4 日間還流した。室温で 2 規定塩酸、次に酢酸エチルを加えた。沈澱物を濾過、酢酸エチルで洗浄、乾燥し表題化合物を得た。

収量: 127 mg (0.24 mmol)、収率: 55.2%

MS (ESI, m/z) 537 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.40 (3H, s, Me), 3.70 (3H, s, MeO), 4.44-4.47 (2H, d), 5.51-5.61 (1H, dt), 6.05 (2H, s), 6.06-6.13 (1H, dt), 6.20-6.33 (2H, m), 6.51-6.55 (1H, m), 6.71-6.91 (6H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.31-7.38 (1H, m)

【0244】実施例 46 3-(2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-3-(5-テトラゾイル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチルピリジン-5-イル) プロパノイックアシド モルホリンアミドの合成

3-(2-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-3-(5-テトラゾイル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチルピリジン-5-イル) プロパノイックアシド モルホリンアミド 30 mg (0.06 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、10% パラジウム炭素 10 mg を加え、水素圧 4 kg/m²、室温で一晩攪拌する。セライトを用いて触媒を除き減圧下溶媒を留去する。残渣を酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去する。得られる結晶を酢酸エチル: ヘキサン 1:1 で洗浄し表題化合物を得た。

収量: 20 mg、収率: 66.8%

MS (ESI, m/z) 545 (MH⁺)

HRMS (FAB) 545.2139 (C₂₈H₂₇N₆O₆ 545.2149 M H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.22-2.32 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.58-2.68 (2H, m), 3.02-3.08 (2H, m), 3.24-3.38 (4H, m), 3.42-3.50 (2H, m), 3.73 (3H, s), 6.05 (2H, s), 6.51 (1H, dd), 6.72 (1H, d), 6.83-6.92 (3H, m), 7.04 (2H, d)

【0245】実施例47 ピリジン-2-カルバミン酸 3-[4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-5-イル]-2-プロピレンエステルの合成

ピコリン酸81mg (0.654mmol)をトルエン5mlに溶かし、アジ化ジフェニルホスホリル198mg (0.718mmol), トリエチルアミン73mg (0.718mmol)を加え、80℃にて2時間撹拌した。その後5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン100mg (0.218mmol)を80℃にて加え、さらに12時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に1規定塩酸を2ml加え、30分間撹拌した後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液 クロロホルム:メタノール 9:1)にて精製し、表題化合物を得た。

収量: 60mg、収率: 48%

MS (ESI, m/z) 580 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.45 (3H, s), 3.61 (3H, s), 4.56 (2H, d), 5.66 (2H, dt), 6.05 (2H, s), 6.40 (1H, d), 6.52-7.06 (7H, m), 7.74-7.77 (2H, m), 8.24 (1H, d)

【0246】実施例48 フラン-2-カルバミン酸 3-[4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-5-イル]-2-プロピレンエステルの合成

2-フランカルボン酸146mg (1.31mmol)をトルエン5mlに溶かし、アジ化ジフェニルホスホリル419mg (1.52mmol), トリエチルアミン154mg (1.52mmol)を加え、80℃にて2時間撹拌した。その後5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン200mg (0.435mmol)を80℃にて加え、さらに48時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に1規定塩酸を2ml加え、30分間撹拌した後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾

燥後、減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液 クロロホルム:メタノール 9:1)にて精製し、表題化合物を得た。

収量: 160mg、収率: 65%

MS (ESI, m/z) 569 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.49 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.57 (2H, d), 5.65 (1H, dt), 5.96 (3H, br s), 6.34-7.14 (10H, m)

【0247】実施例49 フラン-2-イルカルボン酸 3-[4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-5-イル]-2-プロピレンエステルの合成

5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン100mg (0.218mmol)をピリジン5mlに溶かし、2-フロイルクロライド43mg (0.326mmol)を室温にて加え4時間撹拌した。反応溶液に1規定塩酸を3ml加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液 クロロホルム:メタノール 9:1)にて精製し、表題化合物を得た。

収量: 70mg、収率: 59%

MS (ESI, m/z) 554 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.45 (3H, s), 3.66 (3H, s), 4.70 (2H, d), 5.60 (1H, dt), 5.92 (2H, s), 6.32-7.54 (11H, m)

【0248】実施例50 3-(2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-3-(5-テトラゾイル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチルピリジン-5-イル)プロペノイックアシド アニリンアミドの合成

1) 3-(2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチルピリジン-5-イル)プロペノイックアシド アニリンアミドの合成

3-シアノ-5-(2-カルボキシエテニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ピリジン90mg (0.21mmol), アニリン0.1g (1.0mmol)を塩化メチレン5mlに溶解しWSC80mg (0.42mmol)を加え室温で3時間撹拌する。酢酸エチルで抽出し、1規定水酸化ナトリウム、1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去し、表題化合物を得た。この化合物はこれ以上精製せずに以下の反応に用いる。

収量: 40mg、収率: 37.7%

MS (ESI, m/z) 506 (MH⁺)

¹H-NMR(CDC13) : 2.52 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.79 (1H, d), 6.02 (2H, s), 6.66 (1H, dd), 6.74 (1H, d), 6.82 (1H, d), 7.00 (2H, d), 7.50 (1H, m), 7.54 (1H, d)

【0249】2) 3-(2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-3-(5-テトラゾイル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチルピリジン-5-イル)プロペノイックアシド アニリンアミドの合成
3-(2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチルピリジン-5-イル)プロペノイックアシド アニホリンアミド40mgをトルエン10mlに溶解し、アジ化ナトリウム100mg (1.5mmol)、塩化トリ-n-ブチルスズ0.27ml (1.0mmol)から作成したアジ化トリ-n-ブチルスズを加え3日間加熱還流する。4規定塩酸ジオキサノール溶液を加え、得られる結晶を酢酸エチルで洗浄し表題化合物を得た。
収量: 35mg、収率: 80.1%

MS(ESI, m/z) 549 (MH⁺)

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 2.55 (3H, s), 3.73 (3H, s), 6.07 (2H, s), 6.36 (1H, d), 6.58 (1H, dd), 6.80-7.10 (8H, m), 7.20-7.38 (3H, m), 7.62 (2H, d), 10.12 (1H, br)

【0250】実施例51 5-[3-(ピリミジン-2-イロキシ)-1-プロペニル]-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジンの合成

アルゴン雰囲気下、5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン60mg (0.131mmol)をDMF5mlに溶かし、60%水素化ナトリウム11mg (0.261mmol)を室温にて加えて1時間攪拌した。その後2-クロロピリミジン30mg (0.261mmol)を室温にて加えて、80℃にて12時間攪拌した。反応溶液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液 クロロホルム:メタノール 9:1)にて精製し、表題化合物を得た。

収量: 60mg、収率: 87%

MS(ESI, m/z) 538 (MH⁺)

¹H-NMR(CDC13) : 2.39 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.78 (2H, d), 5.62 (1H, dt), 5.93 (2H, s), 6.26-6.98 (9H, m), 8.46 (2H, d)

【0251】実施例52 4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(3-(2-キノリルオキシ)-1-プロペニル)-3-(5-テトラゾイル)ピリジンの合

成

1) 2-アリルオキシキノリンの合成

DMF40ml中2-ヒドロキシキノリン3.08g (21.2mmol)に60%水素化ナトリウム0.90g (22.5mmol)、臭化アリル10ml (116mmol)を室温で1晩攪拌した。減圧下でDMFを留去後水を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 4:1)で精製し表題化合物を得た。

収量: 3.13g (16.9mmol)、収率: 79.7%

¹H-NMR(CDC13) : 4.94-4.98 (2H, m), 5.06-5.26 (2H, m), 5.91-6.04 (1H, m), 6.73 (1H, d), 7.22 (1H, t), 7.33 (1H, d), 7.50-7.59 (2H, m), 7.70 (1H, d)

【0252】2) 3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(3-(2-キノリルオキシ)-1-プロペニル)ピリジンの合成

DMF6ml中3-シアノ-5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン285mg (0.59mmol)、2-アリルオキシキノリン163mg (0.88mmol)、酢酸パラジウム17mg (0.07mmol)とトリブチルアミン0.42ml (1.76mmol)を150℃で4時間加熱攪拌した。減圧下でDMFを留去後1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 2:1)で精製し表題化合物を得た。

収量: 240mg (0.44mmol)、収率: 75.5%

MS(ESI, m/z) 544 (MH⁺)

¹H-NMR(CDC13) : 2.40 (3H, s, Me), 3.80 (3H, s, MeO), 4.89 (2H, d), 5.59 (1H, dt), 6.00 (2H, s), 6.14 (1H, d), 6.61-6.81 (6H, m), 7.02-7.09 (3H, m), 6.63-6.83 (3H, m), 7.19-7.27 (1H, m), 7.47 (1H, t), 7.56 (1H, d), 7.66 (1H, d)

【0253】3) 4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(3-(2-キノリルオキシ)-1-プロペニル)-3-(5-テトラゾイル)ピリジンの合成

アジ化ナトリウム408mg (6.28mmol)と塩化トリブチルスズ1.0ml (3.69mmol)を水20ml中氷浴下で4時間攪拌した。塩化メチレンで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣にトルエン5ml、3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(3-(2-キノリルオキシ)-1-プロペニル)ピリジン235mg (0.43mmol)を加え1晩還流した。室温で2規定塩酸

を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで洗浄、乾燥し表題化合物を得た。

収量：158mg (0.27mmol)、収率：62.3%

MS (ESI, m/z) 587 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.39 (3H, s, Me)、3.64 (3H, s, MeO)、4.84 (2H, d)、5.58 (1H, dt)、6.04 (2H, s)、6.10 (1H, d)、6.43-6.56 (4H, m)、6.66-6.74 (3H, m)、6.88 (1H, d)、7.22-7.28 (2H, m)、7.48-7.55 (1H, m)、7.66-7.71 (1H, m)、7.86 (1H, d)

【0254】実施例53 シクロヘキサンカルボン酸 3-[4-メトキシフェニル-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-5-イル]-2-プロピレンエステルの合成

5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン100mg (0.218mmol) をピリジン5mlに溶かし、シクロヘキサンカルボニルクロライド48mg (0.326mmol) を室温にて加え12時間攪拌した。反応溶液に1規定塩酸を3ml加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液 クロロホルム：メタノール 9：1) にて精製し、表題化合物を得た。

収量：40mg、収率：32%

MS (ESI, m/z) 570 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.23-2.30 (11H, m)、2.48 (3H, s)、3.76 (3H, s)、4.51 (2H, d)、5.59 (1H, dt)、5.97 (2H, s)、6.25 (1H, d)、6.53-6.96 (7H, m)

【0255】実施例54 5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(2-クロロ-4,5-メチレンジオキシフェノキシ)-3-(5-テトラゾイル)ピリジンの合成 実施例43と同様に行った。

MS (ESI, m/z) 494 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.16 (3H, s)、3.45 (3H, s)、3.62 (2H, m)、5.37 (1H, dt)、5.86 (2H, s)、5.94 (1H, d)、6.55 (2H, d)、6.68 (2H, d)、6.71 (1H, s)、6.88 (1H, s)

【0256】実施例55 4-モルホリンカルボン酸 3-[4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-5-イル]-2-プロピレンエステルの合成

5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン200mg (0.435mmol)

1) をピリジン5mlに溶かし、4-モルホリンカルボニルクロライド98mg (0.653mmol) を室温にて加え48時間攪拌した。反応溶液に1規定塩酸を3ml加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液 クロロホルム：メタノール 9：1) にて精製し、表題化合物を得た。

収量：124mg、収率：51%

MS (ESI, m/z) 573 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.47 (3H, s)、3.24-3.76 (11H, m)、4.09 (2H, d)、5.66 (1H, dt)、6.00 (2H, s)、6.27 (1H, d)、6.47-7.07 (7H, m)

【0257】実施例56 3-(2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-3-(5-テトラゾイル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチルピリジン-5-イル)プロペノイックアシド ジブチルアミドの合成

実施例44と同様に行った。

MS (ESI, m/z) 585 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.85 (6H, t)、1.08-1.44 (8H, m)、2.48 (3H, s)、3.00 (2H, m)、3.22 (2H, m)、3.71 (3H, s)、6.06 (2H, s)、6.22 (1H, d)、6.55 (1H, dd)、6.72 (1H, d)、6.84 (2H, d)、6.91 (1H, d)、6.97 (2H, d)、7.28 (1H, d)

【0258】実施例57 3-(2-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-3-(5-テトラゾイル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチルピリジン-5-イル)プロペノイックアシド 3,4,5-トリメトキシアニリンアミドの合成

実施例44と同様に行った。

MS (ESI, m/z) 639 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.55 (3H, s)、3.61 (3H, s)、3.73 (6H, s)、3.74 (3H, s)、6.07 (2H, s)、6.34 (1H, d)、6.58 (1H, d)、6.80-7.02 (8H, m)、7.24 (1H, d)

【0259】実施例58 4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(3-(6-フェニル-3-ピリダジルオキシ)-1-プロペニル)-3-(5-テトラゾイル)ピリジンの合成

DMF 5ml中5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-3-(5-テトラゾイル)ピリジン58mg (0.13mmol) に60%水素化ナトリウム40mg (1.0mmol)、3-クロロ-6-フェニルピリダジン40mg (0.21mmol) を80℃で3時間加熱した。減圧下でDMFを留去後2規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール 9：1) で精製し表題化合物を得た。

101

収量: 32 mg (0.05 mmol)、収率: 41.3 %

MS (ESI, m/z) 614 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.47 (3H, s, Me)、3.68 (3H, s, MeO)、4.92 (2H, d)、5.76 (1H, dt)、5.97 (2H, s)、6.35-6.95 (8H, m)、7.00 (1H, d)、7.46-7.53 (3H, m)、7.80 (1H, d)、7.93-7.99 (2H, m)

【0260】実施例59 ピリジン-2-イルカルボン酸 3-[4-メトキシフェニル-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-5-イル]-2-プロピレンエステルの合成
5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン200 mg (0.435 mmol) をピリジン5 ml に溶かし、ピリジン-2-カルボニルクロライド ヒドロクロリド116 mg (0.653 mmol) を室温にて加え48時間攪拌した。反応溶液に1規定塩酸を3 ml 加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液 クロロホルム: メタノール 9:1) にて精製し、表題化合物を得た。

収量: 30 mg、収率: 13 %

MS (ESI, m/z) 565 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.40 (3H, s)、3.60 (3H, s)、4.76 (2H, d)、5.57 (1H, dt)、5.94 (2H, s)、6.33-6.88 (8H, m)、7.48-8.03 (3H, m)、8.67 (1H, d)

【0261】実施例60 4-ブトキシ安息香酸 3-[4-メトキシフェニル-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-5-イル]-2-プロピレンエステルの合成

5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン200 mg (0.435 mmol) をピリジン5 ml に溶かし、4-ブトキシベンゾイルクロライド139 mg (0.653 mmol) を室温にて加え24時間攪拌した。反応溶液に1規定塩酸を3 ml 加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液 クロロホルム: メタノール 9:1) にて精製し、表題化合物を得た。

収量: 120 mg、収率: 43 %

MS (ESI, m/z) 636 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 0.99 (3H, t)、1.50 (2H, sext)、1.79 (2H, quint)、2.48 (3H, s)、3.68 (3H, s)、4.01 (2H, t)、4.71 (2H, d)、5.67 (1H, dt)、5.96 (2H, s)、

102

5.96-6.93 (10H, m)、7.84 (2H, d)

【0262】実施例61 5-[3-(5-ブロモピリジン-2-イロキシ)-1-プロペニル]-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジンの合成

アルゴン雰囲気下、5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン200 mg (0.435 mmol) をDMF 10 ml に溶かし、60%水素化ナトリウム52 mg (1.31 mmol) を室温にて加えて1時間攪拌した。その後2,5-ジブロモピリジン309 mg (1.31 mmol) を室温にて加えて、80℃にて12時間攪拌した。反応溶液に1規定塩酸を3 ml 加え、酢酸エチルにて抽出後、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液 クロロホルム: メタノール 9:1) にて精製し、表題化合物を得た。

収量: 80 mg、収率: 30 %

MS (ESI, m/z) 616 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.43 (3H, s)、3.69 (3H, s)、4.69 (2H, d)、5.66 (1H, dt)、5.90 (2H, s)、6.26-6.81 (9H, m)、7.60 (1H, q)、8.07 (1H, d)

【0263】実施例62 3,4,5-トリメトキシフェニル-1-カルバミン酸 3-[4-メトキシフェニル-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-5-イル]-2-プロピレンエステルの合成

3,4,5-トリメトキシ安息香酸278 mg (1.31 mmol) をトルエン5 ml に溶かし、アジ化ジフェニルホスホリル418 mg (1.52 mmol)、トリエチルアミン154 mg (1.52 mmol) を加え、80℃にて2時間攪拌した。その後5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン200 mg (0.435 mmol) を80℃にて加え、さらに12時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に1規定塩酸を2 ml 加え、30分間攪拌した後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液 クロロホルム: メタノール 9:1) にて精製し、表題化合物を得た。

収量: 120 mg、収率: 41 %

MS (ESI, m/z) 669 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.45 (3H, s)、3.67 (3H, s)、3.79 (9H, s)、4.55 (2H, d)、5.56 (1H, dt)、5.95 (2H,

s), 6.25-6.87 (10H, m)

【0264】実施例63 4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(3-ピラジロキシ-1-プロペニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジンの合成

DMF 5 ml 中、実施例43の化合物 227 mg (0.49 mmol) に60%水素化ナトリウム 90 mg (2.25 mmol)、クロロピラジン 0.05 ml (0.56 mmol) を100℃で3時間加熱した。減

圧下でDMFを留去後2N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 11.0 mg (0.21 mmol) 収率 4.1%

MS (ESI, m/z) 538 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.49 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.79 (2H, d), 5.77-5.79 (1H, m), 5.98 (2H, s), 6.37 (1H, d), 6.50-6.77 (5H, m), 6.90 (2H, d), 7.99-8.17 (3H, m)

【0265】実施例64 4-(4-メトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジンの合成

1) 3-シアノ-5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)-2-ピリジンの合成

アセトニトリル 430 ml 中、3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-ピリドン 13.38 g (59.1 mmol) にN-ヨードコハク酸イミド 13.45 g (59.8 mmol) を加え8.5時間加熱還流した。冷却後結晶を濾過、アセトニトリルで洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 12.35 g (35.1 mmol) 収率 59.4%

¹H-NMR (DMSO-d₆): 3.83 (3H, s), 7.08 (2H, d), 7.28 (2H, d), 8.20 (1H, s)

【0266】2) 2-クロロ-3-シアノ-5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)ピリジンの合成

3-シアノ-5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)-2-ピリドン 12.35 g (35.1 mmol) にオキシ塩化リン 200 ml を加え100℃で1晩加熱した。オキシ塩化リンを留去後水を加え結晶を濾過、水、ヘキサン、ヘキサン-酢酸エチル (1:1) で洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 12.00 g (32.4 mmol) 収率 92.3%

MS (ESI, m/z) 371 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 3.89 (3H, s), 7.05 (2H, d), 7.27 (2H, d), 8.94 (1H, s)

【0267】3) 3-シアノ-5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジンの合成

DMF 150 ml 中、セサモール 4.71 g (34.1 mmol)、60%水素化ナトリウム 1.37 g (34.3 mmol)、2-クロロ-3-シアノ-5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)ピリジン 12.00 g (32.4 mmol) を室温で4時間撹拌した。減圧下でDMFを留去後結晶を水、ヘキサン、ヘキサン-酢酸エチル (1:1) で洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 14.52 g (30.8 mmol) 収率 94.9%

MS (ESI, m/z) 473 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 3.89 (3H, s), 6.02 (2H, s), 6.63-6.85 (3H, m), 7.05 (2H, d), 7.32 (2H, d), 8.65 (1H, s)

【0268】4) 3-シアノ-5-(2-エトキシカルボニルエチル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジンの合成

3-シアノ-5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン 443 mg (0.94 mmol) をDMF 8 ml に溶解し、酢酸パラジウム 15 mg (0.07 mmol) とアクリル酸エチル 1 ml (9.23 mmol)、トリエチルアミン 1 ml (7.21 mmol) を100℃で1晩加熱撹拌した。減圧下でDMFを留去後2N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=2:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 320 mg (0.72 mmol) 収率 76.6%

MS (ESI, m/z) 445 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 1.28 (3H, t), 3.90 (3H, s), 4.20 (2H, qua), 6.03 (2H, s), 6.29 (1H, d), 6.65-6.87 (3H, m), 7.07 (2H, d), 7.33 (2H, d), 7.43 (1H, d), 8.52 (1H, s)

【0269】5) 3-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジンの合成

3-シアノ-5-(2-エトキシカルボニルエチル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン 234 mg (0.53 mmol) を塩化メチレン 8 ml に溶解し78℃に冷却後水素化ジイソブチルアルミニウム 1 M ヘキサン溶

液 1.1 ml (1.1 mmol) を 8 分間で加えた。1 時間 20 分間攪拌後さらに水素化ジイソブチルアルミニウム 1 M ヘキサン溶液 0.5 ml (0.5 mmol) を 5 分間で加えた。1 時間攪拌後さらに水素化ジイソブチルアルミニウム 1 M ヘキサン溶液 0.5 ml (0.5 mmol) を 5 分間で加えた。20 分後、メタノール 0.8 ml、水 0.8 ml を加えた。沈澱を濾過し濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=1:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 150 mg (0.37 mmol) 収率 70.3%

MS (ESI, m/z) 403 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 3.89 (3H, s), 4.22 (2H, d), 6.02 (2H, s), 6.20 (1H, dt), 6.35 (1H, d), 6.65-6.86 (3H, m), 7.04 (2H, d), 7.33 (2H, d), 8.43 (1H, s)

【0270】6) 4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジンの合成

アジ化ナトリウム 436 mg (6.71 mmol) と塩化トリブチルスズ 1.0 ml (3.69 mmol) より調製したトリブチルチンアジドと 3-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン 145 mg (0.36 mmol) をトルエン 5 ml、110℃で2日間加熱した。室温で2N塩酸を加え、結晶を濾過、クロロホルムで洗浄した。得られた結晶をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール=9:1) で精製、さらに TLC (クロロホルム-メタノール=9:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 8.5 mg (0.02 mmol) 収率 5.3%

MS (ESI, m/z) 446 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 3.74 (3H, s), 4.00 (2H, m), 6.05 (2H, s), 6.19 (1H, d), 6.36 (1H, dt), 6.51-7.07 (7H, m), 7.33 (2H, d), 8.57 (1H, s)

【0271】実施例 65 5-(3-ヒドロキシ-2-メチレンプロピル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジンの合成

1) 5-メチレン-2-フェニル-[1,3]ジオキサンの合成

ベンゼン 60 ml 中で 2-メチレン-1,3-プロパンジオール 2.65 g (30.1 mmol) とベンズアルデヒド 3.05 ml (30.0 mmol) をベンゼン 60 ml 中で水を除きながら 1 晩加熱還流した。減圧下でベンゼンを留去後酢酸エチルを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾

燥、減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 4.65 g (26.4 mmol) 収率 88.0%

¹H-NMR (CDCl₃): 4.52 (4H, s), 5.00 (2H, s), 5.62 (1H, s), 7.32-7.52 (5H, m)

【0272】2) 3-シアノ-5-(2-ホルミル-2-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジンの合成

10 3-シアノ-5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン 491 mg (1.01 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、酢酸パラジウム 25 mg (0.11 mmol) と 5-メチレン-2-フェニル-[1,3]ジオキサン 1.70 g (9.65 mmol)、トリエチルアミン 1 ml (7.21 mmol) を 100℃で 1 晩加熱攪拌した。減圧下で DMF を留去後 2N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=2:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 392 mg (0.91 mmol) 収率 90.5%

MS (ESI, m/z) 429 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.31 (3H, s), 3.40 (2H, m), 3.84 (3H, s), 5.74 (1H, t), 6.02 (2H, s), 6.04 (1H, t), 6.66-6.83 (3H, m), 6.96 (2H, d), 7.15 (2H, d), 9.55 (1H, s, CHO)

30 【0273】3) 3-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2-メチレンプロピル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ピリジンの合成

3-シアノ-5-(2-ホルミル-2-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン 392 mg (0.91 mmol) にエタノール 10 ml、メタノール 10 ml、THF 10 ml を加え氷浴後、水素化ホウ素ナトリウム 130 mg (3.44 mmol) を加えた。2 時間攪拌後 2N 塩酸を加えて反応を止め、減圧下で反応溶媒を留去、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣を精製せずに次の反応に用いた。

収量 402 mg (0.94 mmol) 粗収率 100%

MS (ESI, m/z) 431 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.39 (3H, s), 3.16 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.45 (1H, s), 5.12 (1H, s), 6.02 (2H, s), 6.65-6.84 (3H, m), 6.98 (2H, d), 7.24 (2H, d)

50 【0274】4) 5-(3-ヒドロキシ-2-メチレン

プロピル) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 2 -
(3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 3 - (1H-
テトラゾール-5-イル) ピリジンの合成

アジ化ナトリウム698mg (10.7mmol) と塩
化トリブチルスズ1.5ml (5.53mmol) より
調製したトリブチルチンアジドと3-シアノ-5-(3-
ヒドロキシ-2-メチレンプロピル) - 4 - (4-メ
トキシフェニル) - 2 - (3, 4-メチレンジオキシフ
ェニル) ピリジン395mg (0.86mmol) をトル
エン5ml、120℃で2日間加熱した。室温で2N
塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナ
トリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロ
マトグラフィー (クロロホルム-メタノール=9:1)
で精製し表題化合物を得た。

収量 53mg (0.11mmol) 収率 12.8
%

MS (ESI, m/z) 474 (MH⁺)

¹H-NMR(CDC13): 2.33 (3H, s), 3.05 (2H, s), 3.71 (3
H, s), 3.74 (2H, s), 4.31 (1H, s), 4.85 (1H, brd),
5.03 (1H, s), 6.04 (2H, s), 6.50-6.96 (7H, m)

【0275】実施例6 6-エチル-5-(3-ヒド
ロキシ-1-プロペニル) - 4 - (4-メトキシフェニ
ル) - 2 - (3, 4-メチレンジオキシフェノキシ) -
3 - (1H-テトラゾール-5-イル) ピリジンの合成
1) 3-シアノ-6-エチル-5-ヨード-4-(4-
メトキシフェニル) - 2-ピリドンの合成

アセトニトリル250ml中、3-シアノ-6-エチル
- 4 - (4-メトキシフェニル) - 2-ピリドン7.0
7g (27.8mmol) にN-ヨードコハク酸イミド
8.20g (36.4mmol) を加え1晩加熱還流し
た。アセトニトリルを減圧下留去、残渣をヘキサン、ア
セトニトリルで洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 5.30g (13.9mmol) 収率 50.
1%

MS (ESI, m/z) 381 (MH⁺)

【0276】2) 2-クロロ-3-シアノ-6-エチル
- 5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル) ピリジン
の合成

3-シアノ-6-エチル-5-ヨード-4-(4-メ
トキシフェニル) - 2-ピリドン5.30g (13.9
mmol) にオキシ塩化リン70mlを加え100℃で1
晩加熱した。オキシ塩化リンを留去後、残渣をシリカゲ
ルクロマトグラフィー (クロロホルム-ヘキサン=4:
1) で精製し表題化合物を得た。

収量 4.81g (12.1mmol) 収率 86.
6%

MS (ESI, m/z) 399 (MH⁺)

¹H-NMR(CDC13): 1.34 (3H, t), 3.14 (2H, qua), 3.88
(3H, s), 7.03 (2H, d), 7.19 (2H, d)

【0277】3) 3-シアノ-6-エチル-5-ヨード 50

- 4 - (4-メトキシフェニル) - 2 - (3, 4-メチ
レンジオキシフェノキシ) ピリジンの合成

DMF 70ml中、セサモール1.86g (13.5
mmol)、60%水素化ナトリウム0.57g (14.
3mmol)、2-クロロ-3-シアノ-6-エチル-
5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル) ピリジン
4.81g (12.1mmol) を室温で5時間攪拌し
た。減圧下でDMFを留去後水を加え濾過、水、ヘキサ
ンで洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 6.36g (12.7mmol) 収率 94.
1%

MS (ESI, m/z) 501 (MH⁺)

¹H-NMR(CDC13): 1.13 (3H, t), 2.95 (2H, m), 3.88 (3
H, s), 6.02 (2H, s), 6.64-6.83 (3H, m), 7.03 (2H,
d), 7.24 (2H, d)

【0278】4) 3-シアノ-5-(2-エトキシカル
ボニルエテニル) - 6-エチル-4-(4-メトキシフ
ェニル) - 2 - (3, 4-メチレンジオキシフェノキ
シ) ピリジンの合成

3-シアノ-6-エチル-5-ヨード-4-(4-メ
トキシフェニル) - 2 - (3, 4-メチレンジオキシフ
ェノキシ) ピリジン6.35g (12.7mmol) をD
MF 100mlに溶解し、酢酸パラジウム128mg
(0.57mmol) とアクリル酸エチル10ml (9
2.3mmol)、トリエチルアミン10ml (72.
1mmol) を100℃で5日間加熱攪拌した。減圧下
でDMFを留去後2N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し
有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。
残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸
エチル=2:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 3.69g (7.80mmol) 収率 61.
4%

MS (ESI, m/z) 473 (MH⁺)

¹H-NMR(CDC13): 1.14 (3H, t), 1.25 (3H, t), 2.80 (2
H, qua), 3.87 (3H, s), 4.17 (2H, qua), 5.74 (1H,
d), 6.02 (2H, s), 6.66-6.83 (3H, m), 6.70 (2H, d),
7.25 (2H, d), 7.44 (1H, d)

【0279】5) 3-シアノ-6-エチル-5-(3-
ヒドロキシ-1-プロペニル) - 4 - (4-メトキシフ
ェニル) - 2 - (3, 4-メチレンジオキシフェノキ
シ) ピリジンの合成

3-シアノ-5-(2-エトキシカルボニルエテニル)
- 6-エチル-4-(4-メトキシフェニル) - 2 -
(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ) ピリジン3.
68g (7.79mmol) を塩化メチレン90mlに
溶解し78℃に冷却後水素化ジイソブチルアルミニウ
ム1Mヘキサン溶液16.0ml (16.0mmol)
を55分間で加えた。そのままの温度で攪拌し、滴下終
了1.5時間後、3.5時間後、4.5時間後にさらに
水素化ジイソブチルアルミニウム1Mヘキサン溶液計1

8.0 ml (18.0 mmol) をそれぞれ10分間で加えた。-78℃で1時間攪拌後、メタノール2.0 ml、水2 mlを加えた。沈澱を濾過し濾液を減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 3.14 g (7.29 mmol) 収率 93.6%

MS (ESI, m/z) 431 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 1.12 (3H, t), 2.77 (2H, qua), 3.86 (3H, s), 4.09 (2H, m), 5.58 (1H, dt), 6.01 (2H, s), 6.29 (1H, dt), 6.66-6.82 (3H, m), 6.98 (2H, d), 7.24 (2H, d)

【0280】6) 6-エチル-5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジンの合成

アジ化ナトリウム737 mg (11.3 mmol)と塩化トリブチルスズ1.5 ml (5.53 mmol)より調製したトリブチルチンアジドと3-シアノ-6-エチル-5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン440 mg (1.02 mmol)をトルエン5 ml、120℃で3日間加熱した。室温で2N塩酸を加え濾過、結晶をトルエン、酢酸エチルで洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 258 mg (0.55 mmol) 収率 53.3%

MS (ESI, m/z) 474 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.09 (3H, t), 2.77 (2H, qua), 3.71 (3H, s), 3.87 (2H, t), 5.55 (1H, dt), 6.05 (2H, s), 6.24 (1H, dt), 6.54 (1H, dd), 6.76-6.96 (6H, m)

【0281】実施例67 6-ブチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジンの合成
1) 6-ブチル-3-シアノ-5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)-2-ピリドンの合成

アセトニトリル250 ml中、6-ブチル-3-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-ピリドン7.40 g (26.2 mmol)にN-ヨードコハク酸イミド8.13 g (36.1 mmol)を加え1晩加熱還流した。アセトニトリルを減圧下留去、残渣をヘキサン、アセトニトリルで洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 5.23 g (12.8 mmol) 収率 48.9%

MS (ESI, m/z) 409 (MH⁺)

【0282】2) 6-ブチル-2-クロロ-3-シアノ-5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)ピリジンの合成

6-ブチル-3-シアノ-5-ヨード-4-(4-メト

キシフェニル)-2-ピリドン5.23 g (12.8 mmol)にオキシ塩化リン70 mlを加え100℃で8時間加熱した。オキシ塩化リンを留去後、ヘキサン、水を加え結晶を濾過、水で洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 2.40 g (5.63 mmol) 収率 44.0%

MS (ESI, m/z) 427 (MH⁺)

【0283】3) 6-ブチル-3-シアノ-5-(2-エトキシカルボニルエテニル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジンの合成

DMF 70 ml中、セサモール1.76 g (12.7 mmol)、60%水素化ナトリウム0.52 g (13.0 mmol)、6-ブチル-2-クロロ-3-シアノ-5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)ピリジン4.85 g (11.4 mmol)を室温で6時間攪拌した。減圧下でDMFを留去後水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をDMF 70 mlに溶解し、酢酸パラジウム150 mg (0.67 mmol)とアクリル酸エチル10 ml (92.3 mmol)、トリエチルアミン10 ml (72.1 mmol)を120℃で1晩加熱攪拌した。減圧下でDMFを留去後2N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=3:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 4.64 g (9.27 mmol) 収率 73.0%

MS (ESI, m/z) 501 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 0.85 (3H, t), 1.22-1.32 (5H, m), 1.52-1.62 (2H, m), 2.76 (2H, t), 3.87 (3H, s), 4.08-4.20 (2H, m), 5.70 (1H, d), 6.02 (2H, s), 6.64-6.83 (3H, m), 7.00 (2H, d), 7.24 (2H, d), 7.45 (1H, d)

【0284】4) 6-ブチル-3-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジンの合成

6-ブチル-3-シアノ-5-(2-エトキシカルボニルエテニル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン4.64 g (9.27 mmol)を塩化メチレン100 mlに溶解し-78℃に冷却後水素化ジイソブチルアルミニウム1Mヘキサン溶液18.0 ml (18.0 mmol)を50分間で加えた。40分間攪拌後さらに水素化ジイソブチルアルミニウム1Mヘキサン溶液10.0 ml (10.0 mmol)を25分間で加えた。-78℃で2時間攪拌後、メタノール2.0 ml、水2 mlを加えた。沈澱を濾過し濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリ

カゲルクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル＝1：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 2.86 g (6.23 mmol) 収率 67.2%

MS (ESI, m/z) 459 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 0.85 (3H, t), 1.22-1.33 (2H, m), 1.50-1.62 (2H, m), 2.73 (2H, t), 3.86 (3H, s), 4.09 (2H, t), 5.55 (1H, dt), 6.01 (2H, s), 6.29 (1H, d), 6.64-6.83 (3H, m), 6.97 (2H, d), 7.24 (2H, d)

【0285】5) 6-ブチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジンの合成

アジ化ナトリウム 756 mg (11.6 mmol) と塩化トリブチルスズ 1.5 ml (5.53 mmol) より調製したトリブチルチンアジドと6-ブチル-3-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン 569 mg (1.24 mmol) をトルエン 5 ml、120℃で4日間加熱した。室温で2N塩酸を加え、結晶を濾過、トルエンついで酢酸エチル-ヘキサン (1：3) で洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 514 mg (1.03 mmol) 収率 83.1%

MS (ESI, m/z) 502 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.82 (3H, t), 1.22-1.33 (2H, m), 1.48-1.62 (2H, m), 2.75 (2H, t), 3.71 (3H, s), 3.86 (2H, m), 4.72 (1H, t), 5.53 (1H, dt), 6.04 (2H, s), 6.23 (1H, dt), 6.53 (1H, dd), 6.73-6.95 (6H, m)

【0286】実施例68 6-エチル-5-(3-(2-メトキシアセチル)アミノ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジンの合成

1) 5-(3-クロロ-1-プロペニル)-3-シアノ-6-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジンの合成

3-シアノ-6-エチル-5-(3-クロロ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン 2.06 g (4.78 mmol) をクロロホルム 50 ml に溶解し氷浴下で塩化チオニル 3.0 ml (41.3 mmol) を滴下した。室温で2時間攪拌後減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル＝1：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 2.11 g (4.70 mmol) 収率 98.3%

MS (ESI, m/z) 449 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 1.13 (3H, t), 2.76 (2H, qua), 3.87 (3H, s), 4.00 (2H, d), 5.54-5.64 (1H, m), 6.02 (2H, s), 6.33 (1H, d), 6.65-6.83 (3H, m), 6.99 (2H, d), 7.25 (2H, d)

【0287】2) N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(3-(3-シアノ-6-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン-5-イル)-2-プロペニル)ホスホロアミド酸ジエチルの合成

ベンゼン 50 ml 中、N-(tert-ブトキシカルボニル)ホスホロアミド酸ジエチル 2.30 g (9.08 mmol) に60%水素化ナトリウム 0.36 g (9.0 mmol) を加えた後、ベンゼン 40 ml に溶解した5-(3-クロロ-1-プロペニル)-3-シアノ-6-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン 2.11 g (4.70 mmol) を滴下した。ついで臭化テトラブチルアンモニウム 0.28 g を加え1晩加熱還流した。減圧下濃縮し残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル＝1：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 2.97 g (4.46 mmol) 収率 94.9%

MS (ESI, m/z) 666 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 1.13 (3H, t), 1.23-1.33 (6H, m), 1.45 (9H, s), 2.76 (2H, qua), 3.85 (3H, s), 3.98-4.13 (6H, m), 5.46-5.58 (1H, m), 6.01 (2H, s), 6.28 (1H, d), 6.65-6.82 (3H, m), 6.97 (2H, d), 7.25 (2H, d)

【0288】3) 5-(3-アミノ-1-プロペニル)-3-シアノ-6-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジンの合成

N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(3-(3-シアノ-6-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン-5-イル)-2-プロペニル)ホスホロアミド酸ジエチル 2.97 g (4.46 mmol) に氷浴下で36wt%塩化水素-エタノール溶液を加えた。9時間攪拌後減圧下濃縮した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。

収量 1.80 g (4.20 mmol) 収率 94.2%

MS (ESI, m/z) 430 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 1.12 (3H, t), 2.76 (2H, qua), 3.25 (2H, d), 3.86 (3H, s), 5.48-5.58 (1H, m), 6.01 (2H, s), 6.15 (1H, d), 6.66-6.82 (3H, m), 6.97 (2H, d), 7.25 (2H, d)

113

【0289】4) 3-シアノ-6-エチル-5-(3-(2-メトキシアセチル)アミノ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジンの合成

5-(3-アミノ-1-プロペニル)-3-シアノ-6-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン559mg (1.30mmol)をピリジン5mlに溶解しメトキシアセチルクロライド0.15ml (1.64mmol)を滴下した。室温で3.5時間攪拌後減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール=100:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 512mg (1.02mmol) 収率 78.5%
MS (ESI, m/z) 502 (MH⁺)
1H-NMR (CDCl₃): 1.11 (3H, t), 2.73 (2H, qua), 3.39 (3H, s), 3.83 (2H, s), 3.84-3.89 (2H, m), 3.87 (3H, s), 5.40 (1H, dt), 6.01 (2H, s), 6.22 (1H, dt), 6.66-6.82 (3H, m), 6.98 (2H, d), 7.23 (2H, d)

MS (ESI, m/z) 502 (MH⁺)

1H-NMR (CDCl₃): 1.11 (3H, t), 2.73 (2H, qua), 3.39 (3H, s), 3.83 (2H, s), 3.84-3.89 (2H, m), 3.87 (3H, s), 5.40 (1H, dt), 6.01 (2H, s), 6.22 (1H, dt), 6.66-6.82 (3H, m), 6.98 (2H, d), 7.23 (2H, d)

【0290】5) 6-エチル-5-(3-(2-メトキシアセチル)アミノ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジンの合成

アジ化ナトリウム758mg (11.7mmol)と塩化トリブチルスズ1.5ml (5.53mmol)より調製したトリブチルチンアジドと3-シアノ-6-エチル-5-(3-(2-メトキシアセチル)アミノ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン508mg (1.01mmol)をトルエン10ml中、120℃で3日間加熱した。室温で2N塩酸を加え、結晶を濾過、トルエンついで酢酸エチルで洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 110mg (0.20mmol) 収率 20.0%

MS (ESI, m/z) 545 (MH⁺)

1H-NMR (DMSO-d₆): 1.06 (3H, t), 2.72 (2H, qua), 3.24 (3H, s), 3.64 (2H, t), 3.70 (2H, s), 3.71 (3H, s), 5.42 (1H, dt), 6.05 (2H, s), 6.16 (1H, dt), 6.50-6.96 (7H, m), 7.75 (1H, t)

【0291】実施例69 5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(2,4-ジメトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジンの合成

1) 4-(2,4-ジメトキシフェニル)-3-ブテン-2-オンの合成

2,4-ジメトキシベンズアルデヒド20.8g (12

114

5.2mmol)にアセトン150ml、1N水酸化ナトリウム水溶液25mlを加え室温で1晩攪拌した。減圧濃縮後結晶を濾過、水で洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 25.2g (122.2mmol) 収率 97.6%

1H-NMR (DMSO-d₆): 2.27 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.58-6.65 (2H, m), 6.75 (1H, d), 7.63-7.75 (2H, m)

【0292】2) 3-シアノ-4-(2,4-ジメトキシフェニル)-6-メチル-2-ピリドンの合成

DMSO250ml中、シアノ酢酸アミド10.2g (122mmol)にt-ブトキシカリウム13.7g (122mmol)、4-(2,4-ジメトキシフェニル)-3-ブテン-2-オン25.2g (122mmol)を加え室温で15分間攪拌した。t-ブトキシカリウム41.0g (367mmol)を加えた後、酸素ガスを1分間バブリングしさらに室温常圧酸素雰囲気下で1時間攪拌した。2規定塩酸を加え析出した結晶を濾取、水で洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 12.9g (47.7mmol) 収率 39.1%

1H-NMR (DMSO-d₆): 2.27 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.18 (1H, s), 6.63-6.73 (2H, m), 7.22 (1H, d)

【0293】3) 3-シアノ-5-ヨード-4-(2,4-ジメトキシフェニル)-6-メチル-2-ピリドンの合成

アセトニトリル50ml中、3-シアノ-4-(2,4-ジメトキシフェニル)-6-メチル-2-ピリドン3.10g (12.9mmol)にN-ヨードコハク酸イミド3.48g (15.5mmol)を加え3時間加熱還流した。さらにN-ヨードコハク酸イミド1.10g (4.89mmol)を加え1.5時間加熱還流した。アセトニトリルを減圧下留去、残渣をヘキサン、アセトニトリルで洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 1.40g (3.83mmol) 収率 29.7%

【0294】4) 2-クロロ-3-シアノ-5-ヨード-4-(2,4-ジメトキシフェニル)-6-メチルピリジンの合成

3-シアノ-5-ヨード-4-(2,4-ジメトキシフェニル)-6-メチル-2-ピリドン5.10g (13.9mmol)にオキシ塩化リン50mlを加え100℃で1晩加熱攪拌した。オキシ塩化リンを留去後水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。

収量 3.00g (7.25mmol) 収率 52.2%

【0295】5) 3-シアノ-5-ヨード-4-(2,

4-ジメトキシフェニル)-6-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジンの合成
DMF 30 ml 中、セサモール 1.0 g (7.20 mmol) に 60% 水素化ナトリウム 0.40 g (10.0 mmol) を加えた。2-クロロ-3-シアノ-4-(2, 4-ジメトキシフェニル)-6-メチルピリジン 3.00 g (7.20 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。減圧下で DMF を留去後酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=3:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 1.80 g (3.49 mmol) 収率 48.4%

¹H-NMR(CDC13): 2.70 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.02 (2H, s), 6.57-6.83 (5H, m), 7.04 (1H, d)

【0296】6) 3-シアノ-5-(2-エトキシカルボニルエチル)-4-(2, 4-ジメトキシフェニル)-6-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジンの合成

3-シアノ-5-ヨード-4-(2, 4-ジメトキシフェニル)-6-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン 2.0 g (3.87 mmol) を DMF 80 ml に溶解し、酢酸パラジウム 43 mg (0.19 mmol) とアクリル酸エチル 8.4 ml (77.4 mmol)、トリエチルアミン 10.8 ml (77.4 mmol) を 100°C で 4 日間加熱攪拌した。減圧下で DMF を留去後 2 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=3:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 796 mg (1.63 mmol) 収率 42.1%

¹H-NMR(CDC13): 1.25 (3H, t), 2.51 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.17 (2H, qua), 5.75 (1H, d), 6.02 (2H, s), 6.53-6.83 (5H, m), 7.03 (1H, d), 7.45 (1H, d)

【0297】7) 3-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(2, 4-ジメトキシフェニル)-6-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジンの合成

3-シアノ-5-(2-エトキシカルボニルエチル)-4-(2, 4-ジメトキシフェニル)-6-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン 796 mg (1.63 mmol) を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 20 ml、THF 10 ml 中で 1 晩攪拌した。ジクロロメタン抽出、1 N 塩酸で洗浄、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣に THF 5 ml、トリエチルアミン 0.34 ml (2.45 mmol) を加え、氷浴後クロロギ酸エチル 0.23 ml (2.45 mmol) を滴下した。20 分間攪拌後、水素化ホウ素ナトリウム 154 mg (4.08 mmol) を加え 1 時間攪拌した。ジクロロメタン抽出、1 N 塩酸、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=1:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 326 mg (0.73 mmol) 収率 44.8%

¹H-NMR(CDC13): 2.46 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.07 (2H, t), 5.59 (1H, dt), 6.01 (2H, s), 6.08 (1H, d), 6.53-6.85 (5H, m), 7.03 (1H, d)

【0298】8) 5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(2, 4-ジメトキシフェニル)-6-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジンの合成
アジ化ナトリウム 285 mg (4.39 mmol) と塩化トリブチルスズ 0.79 ml (2.92 mmol) より調製したトリブチルチンアジドと 3-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(2, 4-ジメトキシフェニル)-6-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン 326 mg (0.73 mmol) をトルエン 5 ml、2 日間加熱還流した。冷却後 4 N 塩酸-ジオキサンを加え濾過、結晶をトルエンで洗浄、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール=9:1) で精製した。さらに再結晶 (クロロホルム-酢酸エチル-ヘキサン) を行い表題化合物を得た。

収量 180 mg (0.37 mmol) 収率 50.4%

MS (ESI, m/z) 490 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.42 (3H, s), 3.56 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.85 (2H, t), 4.69 (1H, t), 5.57 (1H, dt), 6.05 (2H, s), 6.19 (1H, d), 6.40-6.92 (6H, m)

【0299】実施例 70 4-(3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジンの合成

1) 4-(3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-メトキシフェニル)-3-シアノ-5-ヨード-6-メチル-2-ピリドンの合成

アセトニトリル 250 ml 中、4-(3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-メトキシフェニル)-3-シアノ-6-メチル-2-ピリドン 4.60 g (11.8 mmol) に N-ヨードコハク酸イミド 4.06 g (18.0 mmol) を加え 1 晩加熱還流した。さらに N-ヨードコハク酸イミド 4.78 g (21.2 mmol) を加え 1 晩加熱還流した。アセトニトリルを減圧下

117

留去、残渣をヘキサン、アセトニトリルで洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 4.90 g (9.49 mmol) 収率 80.4%

MS (ESI, m/z) 517 (MH⁺)

【0300】2) 4-(3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-メトキシフェニル)-2-クロロ-3-シアノ-5-ヨード-6-メチルピリジンの合成

4-(3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-メトキシフェニル)-3-シアノ-5-ヨード-6-メチル-2-ピリドン 4.90 g (9.49 mmol) にオキシ塩化リン 50 ml、N,N-ジメチルアニリン 1.5 ml (11.9 mmol) を加え 110℃ で 2.5 時間加熱した。オキシ塩化リンを留去後、水を加え酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=3:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 1.64 g (3.06 mmol) 収率 32.2%

MS (ESI, m/z) 534 (MH⁺)

¹H-NMR(CDCl₃): 2.89 (3H, s), 3.87 (2H, t), 3.94 (3H, s), 4.25 (2H, t), 4.64 (2H, s), 6.78-7.01 (3H, m), 7.24-7.39 (5H, m)

【0301】3) 4-(3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-メトキシフェニル)-3-シアノ-5-ヨード-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジンの合成

DMF 12 ml 中、セサモール 469 mg (3.40 mmol)、60%水素化ナトリウム 145 mg (3.63 mmol)、4-(3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-メトキシフェニル)-2-クロロ-3-シアノ-5-ヨード-6-メチルピリジン 1.64 g (3.06 mmol) を室温で 4.5 時間撹拌した。減圧下で DMF を留去後水を加え酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=3:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 1.10 g (1.73 mmol) 収率 56.7%

MS (ESI, m/z) 659 (M+Na⁺)

¹H-NMR(CDCl₃): 2.70 (3H, s), 3.88 (2H, t), 3.94 (3H, s), 4.27 (2H, t), 4.65 (2H, s), 6.62-03 (2H, s), 6.21 (1H, d), 6.64-6.84 (3H, m), 6.86-7.00 (3H, m), 7.25-7.39 (5H, m), 7.43 (1H, d)

【0302】4) 4-(3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-メトキシフェニル)-3-シアノ-5-(2-エトキシカルボニルエテニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジンの合成

118

4-(3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-メトキシフェニル)-3-シアノ-5-ヨード-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン 644 mg (1.01 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、酢酸パラジウム 43 mg (0.19 mmol) とアクリル酸エチル 1 ml (9.23 mmol)、トリエチルアミン 1 ml (7.21 mmol) を 100℃ で 1 晩加熱撹拌した。減圧下で DMF を留去後 2N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=2:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 553 mg (0.91 mmol) 収率 90.0%

MS (ESI, m/z) 609 (MH⁺)

¹H-NMR(CDCl₃): 1.24 (3H, t), 2.52 (3H, s), 3.86 (2H, t), 3.93 (3H, s), 4.18 (2H, qua), 4.21 (2H, t), 4.63 (2H, s), 5.79 (1H, d), 6.03 (2H, s), 6.21 (1H, d), 6.64-6.84 (3H, m), 6.86-7.00 (3H, m), 7.25-7.39 (5H, m), 7.43 (1H, d)

【0303】5) 4-(3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-メトキシフェニル)-3-シアノ-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)ピリジン 4-(3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-メトキシフェニル)-3-シアノ-5-(2-エトキシカルボニルエテニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン 449 mg (0.74 mmol) を塩化メチレン 10 ml に溶解し 78℃ に冷却後水素化ジイソブチルアルミニウム 1Mヘキサン溶液 1.5 ml (1.5 mmol) を 10 分間で加えた。そのままの温度で撹拌し、滴下終了 1.5 時間後と 3 時間後にさらに水素化ジイソブチルアルミニウム 1Mヘキサン溶液計 3.0 ml (3.0 mmol) をそれぞれ 10 分間で加えた。78℃ で 1 時間撹拌後、メタノール 1.0 ml、水 1 ml を加えた。沈澱を濾過し濾液を減圧下濃縮、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=2:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 385 mg (0.68 mmol) 収率 92.2%

MS (ESI, m/z) 567 (MH⁺)

¹H-NMR(CDCl₃): 2.45 (3H, s), 3.87 (2H, t), 3.92 (3H, s), 4.05 (2H, t), 4.23 (2H, t), 4.63 (2H, s), 5.61 (1H, dt), 6.01 (2H, s), 6.21 (1H, d), 6.64-6.83 (3H, m), 6.89-6.97 (3H, m), 7.23-7.37 (5H, m)

【0304】6) 4-(3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-3-(1H-テトラゾ

ール-5-イル) ピリジンの合成

トリブチルチンアジド 1.12 g (3.37 mmol) と 4-(3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-メトキシフェニル)-3-シアノ-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル) ピリジン 380 mg (0.67 mmol) をトルエン 5 ml 中、140℃で 1 晩加熱した。室温で 4 N 塩酸-ジオキサンを加え濾過、結晶をトルエンで洗浄後シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール=30:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 195 mg (0.32 mmol) 収率 47.8%

MS (ESI, m/z) 610 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.45 (3H, s), 3.70 (2H, brd), 3.72 (3H, s), 3.90 (2H, t), 3.97 (2H, brd), 4.55 (2H, s), 4.74 (1H, t), 5.67 (1H, dt), 6.05 (2H, s), 6.23 (1H, d), 6.48-6.76 (3H, m), 6.81-6.92 (3H, m), 7.23-7.38 (5H, m)

【0305】実施例 71 5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-3-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) ピリジンの合成
1) N-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-6-メチルニコチンアミジンの合成

ヒドロキシアミン塩酸塩 3.03 g (43.6 mmol) に DMSO 25 ml、トリエチルアミン 6.1 ml (44.0 mmol) を加え、析出した沈殿を濾過、THF で洗浄した。濾液の THF を減圧留去後、3-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ) ピリジン 2.51 g (6.03 mmol) を加え 70℃で 4 日間加熱した。冷却後水を加え析出した結晶を濾過、酢酸エチルで洗浄し表題化合物をアミド体の混合物として得た。

収量 1.56 g (3.76 mmol) 収率 62.4%

MS (ESI, m/z) 450 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.36 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.86 (2H, d), 4.67 (1H, t), 5.54 (1H, m), 6.05 (2H, s), 6.12 (1H, d), 6.53-7.18 (7H, m)

【0306】2) 5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-3-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) ピリジンの合成

N-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ) ピリジン 9.20 g (22.1 mmol) をジクロロメタン 100 ml に溶解し氷浴下で塩化チオニル 2.5 ml (34.2 mmol) を滴下した。同温で 20 分攪拌後減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=1:1)で精製し表題化合物を得た。

ル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-6-メチルニコチンアミジン 455 mg (1.01 mmol) に DMF 20 ml、ピリジン 0.5 ml とクロロギ酸フェニル 0.26 ml (2.07 mmol) を加え室温で 1 晩攪拌した。減圧下で DMF を留去後 2 N 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=1:1)で精製した。この化合物をキシレン 20 ml 中 140℃で 1 晩加熱攪拌後減圧下濃縮した。残渣に 1 M 水酸化カリウム-メタノール溶液を加え室温で 2 時間攪拌した。2 N 塩酸を加え減圧下濃縮、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール=100:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 98 mg (0.21 mmol) 収率 61.9%

MS (ESI, m/z) 476 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.46 (3H, s), 3.44 (1H, t), 3.81 (3H, s), 4.07 (2H, d), 5.55-5.66 (1H, m), 5.99 (2H, s), 6.20 (1H, d), 6.55-6.82 (3H, m), 6.84-6.93 (3H, m), 7.01-7.08 (2H, m)

【0307】実施例 72 4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル) ピリジンの合成

実施例 43 と同様にして合成した。

MS (ESI, m/z) 514 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.48 (3H, s), 3.85 (2H, d), 5.54 (1H, dt), 6.05 (2H, s), 6.21 (1H, d), 6.52-6.95 (3H, m), 7.10-7.32 (4H, m)

【0308】実施例 73 ピリジン-2-カルボン酸 (3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル)-アリル)-アミドの合成

1) 5-(3-クロロ-1-プロペニル)-3-シアノ-6-メチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ) ピリジンの合成

3-シアノ-6-メチル-5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ) ピリジン 9.20 g (22.1 mmol) をジクロロメタン 100 ml に溶解し氷浴下で塩化チオニル 2.5 ml (34.2 mmol) を滴下した。同温で 20 分攪拌後減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=1:1)で精製し表題化合物を得た。

121

収量 9.39 g (21.6 mmol) 収率 97.7%

MS (ESI, m/z) 435 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.46 (3/2H, s), 2.59 (3/2H, s), 3.86 (3/2H, s), 3.89 (3/2H, s), 4.05 (2/2H, d) 5.15-5.30 (1H, m), 5.58-5.70 (1H, m), 6.02 (2H, s), 6.30 (1/2H, d), 6.64 (1H, dd), 6.75 (1H, d), 6.83 (1H, d), 6.95-7.10 (2H, m), 7.15-7.30 (2H, m), 7.38 (1/2H, dd)

【0309】2) N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(3-(3-シアノ-6-メチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン-5-イル)-2-プロペニル)ホスホロアミド酸ジエチルの合成

5-(3-クロロ-1-プロペニル)-3-シアノ-6-メチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン9.39 g (21.6 mmol)をベンゼン100 mlに溶解し、N-(tert-ブトキシカルボニル)ホスホロアミド酸ジエチル6.56 g (25.9 mmol)、臭化テトラブチルアンモニウム0.7 g (2.2 mmol)、60%水素化ナトリウム1.04 g (26 mmol)を加えた後、1晩加熱還流した。放冷後水を加え反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=1:1から1:3)で精製し表題化合物を得た。

収量 9.12 g (14.0 mmol) 収率 64.8%

MS (ESI, m/z) 652 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 1.30 (6H, t), 1.47 (9H, s), 2.46 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.10 (6H, m), 5.56 (1H, dt), 6.01 (2H, s), 6.25 (1H, d), 6.66 (1H, dd), 6.74 (1H, d), 6.80 (1H, d), 6.97 (2H, d), 7.25 (2H, d)

【0310】3) 5-(3-アミノ-1-プロペニル)-3-シアノ-6-メチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジンの合成

N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(3-(3-シアノ-6-メチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン-5-イル)-2-プロペニル)ホスホロアミド酸ジエチル9.12 g (14.0 mmol)に氷浴下で36 wt%塩化水素-エタノール溶液を加えた。室温に戻し9時間攪拌後減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え生じた沈殿を濾取し酢酸エチルで洗浄し表題化合物を得た。

収量 4.77 g (10.4 mmol) 収率 74.3%

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.44 (3 50

122

H, s), 3.40 (2H, br), 3.82 (3H, s), 5.60 (1H, dt), 6.10 (2H, s), 6.39 (1H, d), 6.72 (1H, dd), 6.96 (2H, m), 7.06 (2H, d), 7.36 (2H, d), 8.08 (3H, br)

【0310】4) ピリジン-2-カルボン酸(3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-シアノピリジン-3-イル)-アリル)-アミドの合成
5-(3-アミノ-1-プロペニル)-3-シアノ-6-メチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン480 mg (1.16 mmol)をジクロロメタン10 mlに溶解し塩化ピリジン-2-カルボニル 塩酸塩220 mg (1.24 mmol)、トリエチルアミン0.5 ml (3.59 mmol)を加え室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し酢酸エチルで抽出した。1規定塩酸、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1から2:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 160 mg (0.31 mmol) 収率 22.4%

MS (ESI, m/z) 521 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.47 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.05 (2H, t), 5.78 (1H, dt), 6.02 (2H, s), 6.28 (1H, d), 6.67 (1H, dd), 6.75 (1H, d), 6.81 (1H, d), 6.94 (2H, d), 7.25 (2H, d), 7.46 (1H, m), 7.86 (1H, dt), 7.95 (1H, br), 8.18 (1H, d), 8.56 (1H, d)

【0311】5) ピリジン-2-カルボン酸(3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-(1H-テトラゾ-5-イル)-ピリジン-3-イル)-アリル)-アミドの合成

塩化トリブチルスズ1,0 ml、アジ化ナトリウム360 mgから合成したアジ化トリブチルスズとピリジン-2-カルボン酸(3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-シアノピリジン-3-イル)-アリル)-アミド160 mg (0.31 mmol)をトルエン中2日間加熱還流した。放冷後4規定塩酸ジオキサンを加え室温で30分攪拌し沈殿を濾取し、トルエン、酢酸エチルで洗浄した。

収量 150 mg (0.27 mmol) 収率 85.9%

MS (ESI, m/z) 564 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.44 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.85 (2H, t), 5.61 (1H, dt), 6.05 (2H, s), 6.20 (1H, d), 6.53 (1H, dd), 6.68 (2H, d), 6.48 (1H, d), 6.79

(2H, d), 7.69 (1H, m), 7.98 (2H, m), 8.62 (1H, d), 8.75 (1H, t)

【0312】実施例74 (3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-(1H-テトラゾ-5-イル)-ピリジン-3-イル)-アリル)-ベンズアミドの合成

1) (3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-シアノピリジン-3-イル)-アリル)-ベンズアミドの合成

ピリジン-2-カルボン酸 (3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-シアノピリジン-3-イル)-アリル)-アミドの合成に準じて行った。

収率 56.9%

MS (ESI, m/z) 520 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.46 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.03 (2H, t), 5.52 (1H, dt), 5.66 (1H, dd), 5.86 (1H, br), 6.01 (2H, s), 6.29 (1H, d), 6.74 (1H, d), 6.81 (1H, d), 6.95 (2H, d), 7.24 (2H, d), 7.40-7.55 (3H, m), 7.64 (2H, m)

【0313】2) (3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-(1H-テトラゾ-5-イル)-ピリジン-3-イル)-アリル)-ベンズアミドの合成
ピリジンカルボン酸 (3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-(1H-テトラゾ-5-イル)-ピリジン-3-イル)-アリル)-アミドの合成に準じて行った。

収率 30.7%

MS (ESI, m/z) 563 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.46 (3H, s), 3.60 (3H, s), 3.84 (2H, t), 5.72 (1H, dt), 6.05 (2H, s), 6.20 (1H, d), 6.70-6.75 (3H, m), 6.86-6.96 (3H, m), 7.40-7.56 (3H, m), 7.79 (2H, d), 8.50 (1H, t)

【0314】実施例75 3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-(1H-テトラゾ-5-イル)-ピリジン-3-イル)-アリル)-(2-メトキシ)アセトアミドの合成

1) 3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-シアノピリジン-3-イル)-アリル)-(2-メトキシ)アセトアミドの合成

ピリジンカルボン酸 (3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-シアノピリジン-3-イル)-アリル)-アミドの合成に準じて行った。

収率 定量的

MS (ESI, m/z) 488 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.45 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.82 (2H, s), 3.87 (3H, s), 3.85 (2H, m), 5.46 (1H, dt), 6.01 (2H, s), 6.18 (1H, d), 6.40 (1H, br), 6.66 (1H, dd), 6.74 (1H, d), 6.81 (1H, d), 6.98 (2H, d), 7.24 (2H, d)

【0315】2) 3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-(1H-テトラゾ-5-イル)-ピリジン-3-イル)-アリル)-(2-メトキシ)アセトアミドの合成

ピリジンカルボン酸 (3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-(1H-テトラゾ-5-イル)-ピリジン-3-イル)-アリル)-アミドの合成に準じて行った。

収率 52.6%

MS (ESI, m/z) 531 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.43 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.66 (2H, t), 3.71 (2H, s), 3.72 (2H, s), 5.52 (1H, dt), 6.05 (2H, s), 6.11 (1H, d), 6.52 (1H, dt), 6.75 (1H, d), 6.80 (2H, d), 6.86-6.94 (3H, m), 7.78 (1H, brt)

【0316】実施例76 3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-(1H-テトラゾ-5-イル)-ピリジン-3-イル)-アリル)-4-メトキシベンズアミドの合成

1) 3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-シアノピリジン-3-イル)-アリル)-4-メトキシベンズアミドの合成

ピリジン-2-カルボン酸 3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-(1H-テトラゾ-5-イル)-ピリジン-3-イル)-アリル)-アミドの合成に準じて行った。

収率 54.8%

MS (ESI, m/z) 550 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.46 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.02 (2H, t), 5.52 (1H, dt), 5.72 (1H, br), 6.02 (2H, s), 6.28 (1H, d), 6.66 (1H, dd), 6.74 (1H, d), 6.81 (1H, d), 6.90-6.98 (4H, m), 7.25 (2H, d), 7.62 (2H, d)

【0317】2) 3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-(1H-テトラゾ-5-イル)-ピリジン-3-イル)-アリル)-4-メトキシベンズアミドの合成

125

ピリジン-2-カルボン酸 3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-(1H-テトラゾ-5-イル)-ピリジン-3-イル)-アリル)-アミドの合成に準じて行った。

収率 54.5%

MS (ESI, m/z) 593 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.45 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.82 (2H, m), 5.62 (1H, dt), 6.05 (2H, s), 6.18 (1H, d), 6.54 (1H, d), 6.70-6.78 (3H, m), 6.86-7.00 (5H, m), 7.73 (2H, d), 8.36 (1H, br)

【0318】実施例77 3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-(1H-テトラゾ-5-イル)-ピリジン-3-イル)-アリル)-2-メトキシベンズアミドの合成

1) 3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-シアノピリジン-3-イル)-アリル)-2-メトキシベンズアミドの合成

ピリジン-2-カルボン酸 3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-(1H-テトラゾ-5-イル)-ピリジン-3-イル)-アリル)-アミドの合成に準じて行った。

収率 79.6%

MS (ESI, m/z) 550 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.47 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.10 (2H, m), 5.62 (1H, dt), 6.01 (2H, s), 6.25 (1H, d), 6.66 (1H, dd), 6.74 (1H, d), 6.81 (1H, d), 6.90 (2H, d), 6.96 (1H, d), 7.09 (1H, t), 7.25 (2H, d), 7.45 (1H, m), 7.75 (1H, br), 8.16 (1H, dd)

【0319】2) 3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-(1H-テトラゾ-5-イル)-ピリジン-3-イル)-アリル)-2-メトキシベンズアミドの合成

ピリジン-2-カルボン酸 3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-(1H-テトラゾ-5-イル)-ピリジン-3-イル)-アリル)-アミドの合成に準じて行った。

収率 60.0%

MS (ESI, m/z) 593 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.46 (3H, s), 3.60 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.88 (2H, m), 5.62 (1H, dt), 6.05 (2H, s), 6.20 (1H, d), 6.50 (1H, dd), 6.70-6.76 (3H, m), 6.88-6.94 (3H, m), 7.00 (1H, t), 7.10 (1H, d), 7.44 (1H, t), 7.63 (1H, dd), 8.14 (1H, brt)

126

【0320】実施例78 フラン-2-カルボン酸 3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-(1H-テトラゾ-5-イル)-ピリジン-3-イル)-アリル)-アミドの合成

1) フラン-2-カルボン酸 3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-シアノピリジン-3-イル)-アリル)-アミドの合成

ピリジン-2-カルボン酸 3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-(1H-テトラゾ-5-イル)-ピリジン-3-イル)-アリル)-アミドの合成に準じて行った。

収率 87.2%

MS (ESI, m/z) 510 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.45 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.98 (2H, t), 5.50 (1H, dt), 6.02 (2H, s), 6.13 (1H, br), 6.25 (1H, d), 6.52 (1H, dd), 6.66 (1H, dd), 6.74 (1H, d), 6.81 (1H, d), 6.96 (2H, d), 7.09 (1H, d), 7.24 (2H, d), 7.45 (1H, m)

【0321】2) フラン-2-カルボン酸 3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-(1H-テトラゾ-5-イル)-ピリジン-3-イル)-アリル)-アミドの合成

ピリジン-2-カルボン酸 3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-(1H-テトラゾ-5-イル)-ピリジン-3-イル)-アリル)-アミドの合成に準じて行った。

収率 43.8%

MS (ESI, m/z) 553 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.44 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.78 (2H, t), 5.59 (1H, dt), 6.05 (2H, s), 6.18 (1H, d), 6.52 (1H, dd), 6.59 (1H, dd), 6.74 (3H, m), 6.88-6.94 (3H, m), 7.03 (1H, d), 7.79 (1H, m), 8.37 (1H, brt)

【0322】実施例79 3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-(1H-テトラゾ-5-イル)-ピリジン-3-イル)-アリル)-3-メトキシベンズアミドの合成

1) 3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-シアノピリジン-3-イル)-アリル)-2-メトキシベンズアミドの合成

ピリジン-2-カルボン酸 3-(6-(3,4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-(1H-テトラゾ-5-イ

127

ル) -ピリジン-3-イル) -アリル) -アミドの合成に準じて行った。

収率 80.9%

MS (ESI, m/z) 550 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.46 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.03 (2H, t), 5.54 (1H, dt), 6.02 (2H, s), 6.28 (1H, d), 6.56 (1H, dd), 6.74 (1H, d), 6.81 (1H, d), 6.94 (2H, d), 7.05 (1H, dd), 7.11 (1H, d), 7.24 (2H, d), 7.29 (1H, m), 7.33 (1H, t)

【0323】2) 3-(6-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-(1H-テトラゾ-5-イル)-ピリジン-3-イル)-アリル)-3-メトキシベンズ-アミドの合成

ピリジン-2-カルボン酸 3-(6-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-(1H-テトラゾ-5-イル)-ピリジン-3-イル)-アリル)-アミドの合成に準じて行った。

収率 17.5%

MS (ESI, m/z) 593 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.45 (3H, s), 3.60 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.82 (2H, t), 5.60 (1H, dt), 6.05 (2H, s), 6.19 (1H, d), 6.54 (1H, dd), 6.70-6.76 (3H, m), 6.86-6.94 (3H, m), 7.07 (1H, m), 7.30-7.38 (3H, m), 8.50 (1H, t)

【0324】実施例80 1-(3-(6-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-(1H-テトラゾ-5-イル)-ピリジン-3-イル)-アリル)-ピロリジン-2, 5-ジオンの合成

1) 1-(3-(6-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-シアノピリジン-3-イル)-アリル)-ピロリジン-2, 5-ジオンの合成

5-(3-クロロ-1-プロペニル)-3-シアノ-6-メチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ピリジン 530 mg (1.2 mmol) を THF 10 ml に溶解し、コハク酸イミド 240 mg (2.42 mmol)、60% 水素化ナトリウム 100 mg (2.5 mmol)、臭化テトラブチルアンモニウム 80 mg (0.25 mmol) を加え、室温で1晩攪拌する。水を加え酢酸エチルで抽出する。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:2 から酢酸エチルのみ) にふし、表題化合物を得た。

収量 380 mg (0.76 mmol) 収率 63.7%

MS (ESI, m/z) 498 (MH⁺)

128

¹H-NMR (CDCl₃): 2.42 (3H, s), 2.61 (4H, s), 3.87 (3H, s), 4.05 (2H, d), 5.30 (1H, dt), 6.01 (2H, s), 6.27 (1H, d), 6.65 (1H, dd), 6.74 (1H, d), 6.81 (1H, d), 6.95 (2H, d), 7.18 (2H, d)

【0325】2) 1-(3-(6-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-(1H-テトラゾ-5-イル)-ピリジン-3-イル)-アリル)-ピロリジン-2, 5-ジオンの合成

ピリジンカルボン酸 3-(6-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-シアノピリジン-3-イル)-アリル)-アミドの合成に準じて行った。

収率 17.0%

MS (ESI, m/z) 541 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.39 (3H, s), 2.54 (4H, s), 3.73 (3H, s), 3.90 (2H, d), 5.32 (1H, dt), 6.05 (2H, s), 6.19 (1H, d), 6.53 (1H, dd), 6.76 (1H,), 6.76-6.92 (5H, m)

20 【0326】実施例81 1-(3-(6-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-(1H-テトラゾ-5-イル)-ピリジン-3-イル)-3-ピリジン-2-イル-ウレアの合成

1-(3-(6-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-(1H-テトラゾ-5-イル)-ピリジン-3-イル)-アリルアミン 50 mg (0.11 mmol)、ピリジン-2-イルカルバミン酸 フェニルエステル 30 mg (0.14 mmol) をジオキササン中 100℃ で加熱環流する。放冷後溶媒を減圧下留去し、残渣を逆相 HPLC (0.1% TFA 水:アセトニトリル 95:5 から 20:80) にふし表題化合物を得た。

収量 20 mg (0.03 mmol) 収率 31.4%

MS (ESI, m/z) 579 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.45 (3H, s), 3.61 (3H, s), 3.78 (2H, t), 5.61 (1H, dt), 6.04 (2H, s), 6.20 (1H, d), 6.52 (1H, dd), 6.72 (3H, m), 6.80 (3H, m), 7.26 (1H, d), 7.70 (1H, brt), 8.10 (1H, d), 8.22 (1H, d), 9.33 (1H, br)

【0327】実施例82 1-(3-(6-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-(1H-テトラゾ-5-イル)-ピリジン-3-イル)-3-チアゾール-2-イル-ウレアの合成

1-(3-(6-(3, 4-メチレンジオキシフェニルオキシ)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-5-(1H-テトラゾ-5-イル)-ピリジン-3-イル)-3-ピリジン-2-イル-ウレアの合成に準じて

50

行った。

収率 62.2%

MS (ESI, m/z) 521 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.43 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.72 (2H, m), 5.58 (1H, dt), 6.05 (2H, s), 6.18 (1H, d), 6.54 (1H, dd), 6.62 (1H, br), 6.73-6.80 (2H, m), 6.86-6.94 (4H, m), 7.02 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.30 (1H, d)

【0328】実施例83 5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(3,5-ジメトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジンの合成

アジ化ナトリウム420mg (6.5mmol)と塩化トリブチルスズ0.9ml (3.25mmol)より調製したトリブチルチンアジドと3-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-4-(3,5-ジメトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン290mg (0.65mmol)をトルエン5ml、3日間加熱還流した。冷却後4N塩酸-ジオキサンを加え濾過、結晶をトルエン、で洗浄、シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール=9:1)で精製した。さらにHPLC精製を行い表題化合物を得た。

収量 55mg (0.37mmol) 収率 17.3%

MS (ESI, m/z) 490 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.45 (3H, s), 3.65 (6H, s), 3.92 (2H, brd), 5.71 (1H, dt), 6.05 (2H, s), 6.16 (2H, d), 6.25 (1H, d), 6.36 (1H, t), 6.53 (1H, dd), 6.75 (1H, d), 6.89 (1H, d)

【0329】実施例84 4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(3-(6-ブロモピリジン-2-イルオキシ)-1-プロペニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジンの合成

DMF 5ml中実施例43の化合物226mg (0.49mmol)に60%水素化ナトリウム90mg (2.25mmol)、2,6-ジブロモピリジン241mg (1.02mmol)を100℃で3時間加熱した。減圧下でDMFを留去後2N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール=50:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 234mg (0.38mmol) 収率 77.6%

MS (ESI, m/z) 617 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.49 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.75 (2H, d), 5.66-5.76 (1H, d), 5.98 (2H, s), 6.36 (1H, d),

d), 6.52-6.80 (5H, m), 6.92 (2H, d), 7.04 (1H, d), 7.39 (1H, t)

【0330】実施例85 5-ニトロピリジン-2-イル-3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-2-プロペニルエーテルの合成

3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-プロパ-2-エン-1-オール200mg (0.435mmol)、60%水素化ナトリウム35mg (0.870mmol)より作成したアルコキシドイオンのDMF 5ml溶液に2-ブロモ-5-ニトロピリジン177mg (0.870mmol)を0℃で加え、アルゴン雰囲気下80℃にて24時間攪拌した。反応終了後酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール=9:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 35mg (0.0602mmol) 収率 14%

MS (ESI, m/z) 582 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.49 (2H, s), 3.73 (3H, s), 4.90 (2H, d), 5.73 (1H, dt), 5.98 (2H, s), 6.48 (1H, d), 6.52 (1H, d), 6.63-6.75 (5H, m), 6.89 (2H, d), 8.33 (1H, dd), 8.96 (1H, d)

【0331】実施例86 2,4-ジフルオロフェニル-カルバミン酸 3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-5-イル]-2-プロピレンエステルの合成

2,4-ジフルオロ安息香酸228mg (1.44mmol)をトルエン5mlに溶かし、アジ化ジフェニルホスホリル195mg (1.58mmol)、トリエチルアミン160mg (1.58mmol)を加え、80℃にて2時間攪拌した。その後3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-プロパ-2-エン-1-オール200mg (0.480mmol)を80℃にて加え、さらに12時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に3規定塩酸を2ml加え、30分間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール=9:1)にて精製し、表題化合物を得た。

収量 250mg (0.407mmol) 収率 48%

MS (ESI, m/z) 615 (MH⁺)

131

¹H-NMR(CDC13): 2.43 (3H, s), 3.62 (3H, s), 4.55 (2H, d), 5.54 (1H, dt), 5.89 (2H, s), 6.26-6.51 (3H, m), 6.60-6.65 (3H, m), 6.79-6.86 (3H, m), 7.88 (1H, br s)

【0332】実施例87 3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシーフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-プロパノールの合成

3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシーフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-プロパノール100mg (0.218mmol)を酢酸エチル10mlに溶解し、10%パラジウム炭素を触媒量加え、水素常圧下、室温で一晩攪拌した。セライトを用いて触媒を除き減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム100%)にて精製し、表題化合物を得た。

収量 90mg (0.195mmol) 収率 89%
MS (ESI, m/z) 462 (MH⁺)

¹H-NMR(CD3OD): 1.50-1.62 (2H, m), 2.48-2.58 (5H, m), 3.37 (2H, t), 3.76 (3H, s), 5.95 (2H, s), 6.45-6.61 (2H, m), 6.75 (1H, d), 6.85 (2H, d), 7.02 (2H, d)

【0333】実施例88 4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシーフェノキシ)-5-プロピル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジンの合成

3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシーフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-プロパノール160mg (0.348mmol)をメタノール-クロロホルム溶液

(5:1)10mlに溶解し、塩化パラジウムを触媒量加え、水素常圧下、室温で一晩攪拌した。セライトを用いて触媒を除き減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム100%)にて精製し、表題化合物を得た。

収量 120mg (0.269mmol) 収率 77%

MS (ESI, m/z) 446 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.72 (3H, t), 1.24-1.35 (2H, m), 2.33-2.39 (2H, m), 2.43 (3H, s), 3.73 (3H, s), 6.04 (2H, s), 6.49-6.53 (1H, m), 6.72-6.73 (1H, m), 6.84-6.90 (3H, m), 6.99 (2H, d)

【0334】実施例89 3-[2-フラン-2-イル-4-(4-メトキシフェニル)-6-(3,4-メチ

132

レンジオキシーフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-プロパノールの合成

1) 3-シアノ-6-フラン-2-イル-5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)-2-ピリドンの合成
3-シアノ-6-フラン-2-イル-4-(4-メトキシフェニル)-2-ピリドン2.00g (6.84mmol)をアセトニトリル50mlに溶解し、N-ヨウ化コハク酸イミド3.08g (13.7mmol)を加え、一晩加熱環流した。放冷後沈殿をろ取り、酢酸エチルで洗浄し表題化合物を得た。

収量 1.57g (3.75mmol) 収率 55%
MS (ESI, m/z) 419 (MH⁺)

¹H-NMR(DMSO-d₆): 0.72 (3H, t), 1.24-1.35 (2H, m), 2.33-2.39 (2H, m), 2.43 (3H, s), 3.73 (3H, s), 6.04 (2H, s), 6.49-7.01 (7H, m)

【0335】2) 2-クロロ-3-シアノ-6-フラン-2-イル-5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)-ピリジンの合成

3-シアノ-6-フラン-2-イル-5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)-2-ピリドン1.57g (3.75mmol)をオキシ塩化リン30mlに溶解し100℃で一晩攪拌した。オキシ塩化リンを減圧下留去し得られる結晶を酢酸エチルで洗浄し、表題化合物を得た。このものはこれ以上精製せずに以下の反応に利用した。

収量 800g (1.88mmol) 収率 50%
MS (ESI, m/z) 437 (MH⁺)

¹H-NMR(CDC13): 3.89 (3H, s), 6.62-6.63 (1H, m), 7.04-7.31 (5H, m), 7.67-7.70 (1H, m)

【0336】3) 3-シアノ-6-フラン-2-イル-5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシーフェノキシ)-ピリジンの合成

セサモール1.09g (7.88mmol)、60%水素化ナトリウム420mg (10.5mmol)より作成したフェノキシドイオンのDMF10ml溶液に2-クロロ-3-シアノ-6-フラン-2-イル-5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)-ピリジン2.23g (5.25mmol)を0℃で加え、アルゴン雰囲気下室温に戻して30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=3:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 2.14g (3.98mmol) 収率 60%
¹H-NMR(CDC13): 3.89 (3H, t), 6.03 (2H, s), 6.52 (1H, dd), 6.70-6.85 (3H, m), 7.59 (1H, q)

【0337】4) 3-[5-シアノ-2-フラン-2-イル-4-(4-メトキシフェニル)-6-(3,4-メチレンジオキシーフェノキシ)-ピリジン-3-イ

ル]-アクリル酸 エチルエステル

3-シアノ-6-フラン-2-イル-5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4-メチレンジオキシーフェノキシ)-ピリジン 2.14 g (3.98 mmol)、アクリル酸エチル 598 mg (5.98 mmol)、トリエチルアミン 403 mg (3.98 mmol)、酢酸パラジウム 89 mg (0.398 mmol) を DMF 20 ml に溶解し 150°C で 5 時間加熱環流した。不溶解物を濾過した後減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を 3 規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=3:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 500 mg (0.979 mmol) 収率 25%

MS (ESI, m/z) 511 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 1.24 (3H, t), 3.87 (3H, s), 4.15 (2H, q), 5.45 (3H, m), 6.03 (2H, s), 6.47-6.49 (1H, m), 6.71-6.92 (4H, m), 6.97 (2H, d), 7.25 (1H, d), 7.55 (1H, s), 7.88 (1H, d)

【0338】5) 3-[5-シアノ-2-フラン-2-イル-4-(4-メトキシフェニル)-6-(3,4-メチレンジオキシーフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-プロパ-2-エン-1-オール

3-[5-シアノ-2-フラン-2-イル-4-(4-メトキシフェニル)-6-(3,4-メチレンジオキシーフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アクリル酸エチルエステル 500 mg (0.979 mmol) を塩化メチレン 20 ml に溶解しアルゴン雰囲気下-60度で水素化ジイソブチルアルミニウム 1Mヘキサン溶液 1.96 ml (1.96 mmol) を滴下した。-60度で 4 時間攪拌し、メタノールと水で反応を停止した。室温で 2 時間攪拌し、セライトを用いて濾過した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=3:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 120 mg (0.256 mmol) 収率 26%

MS (ESI, m/z) 469 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 3.86 (3H, s), 4.04 (2H, br d), 5.37 (1H, dt), 6.03 (2H, s), 6.45-6.47 (1H, m), 6.69-7.00 (7H, m), 7.25 (2H, d), 7.52 (1H, s),

【0339】6) 3-[2-フラン-2-イル-4-(4-メトキシフェニル)-6-(3,4-メチレンジオキシーフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5

イル)-ピリジン-3-イル]-プロパ-2-エン-1-オール

3-[5-シアノ-2-フラン-2-イル-4-(4-メトキシフェニル)-6-(3,4-メチレンジオキシーフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-プロパ-2-エン-1-オール 150 mg (0.320 mmol) をトルエン 10 ml に溶解しアジ化ナトリウム 125 mg (1.92 mmol)、塩化トリ-n-ブチルスズ 417 mg (1.28 mmol) から作成したアジ化トリ-n-ブチルスズを加え一晩加熱環流した。1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られる結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール=100:1から30:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 35 mg (0.0684 mmol) 収率 21%

MS (ESI, m/z) 512 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 3.72 (3H, s), 3.80 (2H, br), 5.28 (1H, dt), 6.06 (2H, s), 6.45-6.63 (3H, m), 6.80-6.99 (7H, m), 7.82-7.83 (1H, m)

【0340】実施例 90 5-[3-(5-プロモピリジン-2-イロキシ)-プロピル]-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシーフェノキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジンの合成

3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシーフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-プロパノール 120 mg (0.260 mmol)、60%水素化ナトリウム 31 mg (0.780 mmol) より作成したアルコキシドイオンの DMF 5 ml 溶液に 2,5-ジプロモピリジン 185 mg (0.780 mmol) を 0°C で加え、アルゴン雰囲気下 100°C にて 24 時間攪拌した。反応終了後 3 規定塩酸にて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール=100:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 80 mg (0.130 mmol) 収率 50%

MS (ESI, m/z) 617 (MH⁺)

¹H-NMR (CD₃OD): 1.75-1.85 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.65-2.70 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.09 (2H, t), 5.95 (2H, s), 6.46-6.61 (3H, m), 6.73-6.77 (3H, m), 6.97 (2H, d), 7.67-8.10 (2H, m)

【0341】実施例 91 N-(2-ヒドロキシーエチル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシーフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ニコチン酸アミドの合成

10

20

30

40

50

135

1) N-(2-ヒドロキシエチル)-5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ニコチン酸アミドの合成

3-シアノ-5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン 1.00 g (2.06 mmol)、2-アミノエタノール 629 mg (10.3 mmol)、トリエチルアミン 1.04 g (10.3 mmol)、酢酸パラジウム 46 mg (0.206 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、一酸化炭素常圧下 100°C で 24 時間加熱環流した。放冷後、不溶解物を濾過し、減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を 3 規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム 100%) で精製し表題化合物を得た。

収量 570 mg (1.27 mmol) 収率 62%
MS (ESI, m/z) 448 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.42 (3H, s), 3.10-3.38 (4H, m), 3.83 (3H, s), 5.99 (2H, s), 6.30 (2H, s), 6.30 (1H, br), 6.58-6.80 (3H, m), 6.98 (2H, d), 7.37 (2H, d)

【0342】2) N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ニコチン酸アミドの合成

N-(2-ヒドロキシエチル)-5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ニコチン酸アミド 570 mg (1.27 mmol) をトルエン 10 ml に溶解しアジ化ナトリウム 495 mg (7.62 mmol)、塩化トリ-n-ブチルスズ 1.66 mg (5.09 mmol) から作成したアジ化トリ-n-ブチルスズを加え 24 時間加熱環流した。反応終了後 1 規定塩酸、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾過し酢酸エチルで洗浄した。得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール=100:1 から 10:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 155 mg (0.316 mmol) 収率 25%

MS (ESI, m/z) 491 (MH⁺)

¹H-NMR (CD₃OD): 2.44 (3H, s), 3.18-3.32 (4H, m), 3.74 (3H, s), 5.96 (2H, s), 6.50-6.79 (5H, m), 7.08 (2H, d)

【0343】実施例 92 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アセトアミドの合成

1) {3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アセトアミドの合成

136

3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アセトアミドの合成

3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-プロプ-2-エン-1-アミン 180 mg (0.433 mmol) を THF 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 88 mg (0.867 mmol)、無水酢酸 66 mg (0.650 mmol) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサ-酢酸エチル=1:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 130 mg (0.284 mmol) 収率 66%

MS (ESI, m/z) 458 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 1.91 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.80 (2H, t), 3.86 (3H, s), 5.31 (1H, br), 5.42 (1H, br), 6.01 (2H, s), 6.16 (1H, d), 6.63-6.82 (3H, m), 6.99 (2H, d), 7.23 (2H, d)

【0344】2) {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アセトアミドの合成

{3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アセトアミド 130 mg (0.284 mmol) をトルエン 10 ml に溶解しアジ化ナトリウム 110 mg (1.70 mmol)、塩化トリ-n-ブチルスズ 370 mg (1.14 mmol) から作成したアジ化トリ-n-ブチルスズを加え 2 日間加熱環流した。反応終了後 1 規定塩酸、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾過しヘキサ-酢酸エチル溶液 (1:1) で洗浄した。得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール=100:1 から 50:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 60 mg (0.120 mmol) 収率 42%
MS (ESI, m/z) 501 (MH⁺)

¹H-NMR (CD₃OD): 1.85 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.73 (2H, d), 3.75 (3H, s), 5.51 (1H, dt), 5.96 (2H, s), 6.22 (1H, d), 6.50 (1H, dd), 6.62 (1H, d), 6.75-6.83 (3H, m), 6.94 (2H, d)

【0345】実施例 93 3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-プロプ-2-エン-1-

10

20

30

40

50

アミンの合成

3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-プロプ-2-エン-1-アミン 1.44 g (3.47 mmol) をトルエン 10 ml に溶解しアジ化トリ-*n*-ブチルスズ 4.60 g (13.9 mmol) を加え 130°C にて 2 日間加熱環流する。10%塩酸-エタノール溶液 3 ml を加えて反応を停止させ、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルで洗浄し、得られた残留物をオクタデシル (ODS) 基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v) 水-アセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 1.04 g (2.27 mmol) 収率 65%
MS (ESI, m/z) 459 (MH⁺)

¹H-NMR (CD₃OD): 2.53 (3H, s), 3.50 (2H, d), 3.76 (3H, s), 5.60 (1H, dt), 5.97 (2H, s), 6.50-6.64 (3H, m), 6.77-6.86 (3H, m), 6.97 (2H, d)

【0346】実施例 9 4 1-{3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-ウレアの合成

1) 1-{3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-ウレアの合成

3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-プロプ-2-エン-1-アミン 2.00 g (3.47 mmol) を氷酢酸-水 (1:2) 液 10 ml に溶解し、シアン酸ナトリウム 63 mg (0.963 mmol) を加え室温にて 1 時間攪拌した。不溶解物を濾過して除き、濾液を減圧下溶媒留去した。得られた結晶を再結晶 (再結晶溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製して表題化合物を得た。

収量 130 mg (0.284 mmol) 収率 59%

MS (ESI, m/z) 458 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.43 (3H, s), 3.78 (2H, t), 3.85 (3H, s), 5.41 (1H, dt), 5.51 (1H, br), 6.00 (2H, s), 6.15 (1H, d), 6.63-6.81 (3H, m), 6.97 (2H, d), 7.22 (2H, d)

【0347】2) 1-{3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-ウレアの合成

1-{3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-ウレア 130 mg (0.284 mmol) をトルエン 10 ml に溶解しアジ化ナトリウム 111 mg (1.70 mmol)、塩化トリ-*n*-ブチルスズ 369 mg (1.13 mmol) から作成したアジ化トリ-*n*-ブチルスズを加え 2 日間加熱環流した。反応終了後 1 規定塩酸、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾過した。得られた結晶をヘキサン-酢酸エチル溶液 (1:1) で洗浄し表題化合物を得た。

収量 130 mg (0.259 mmol) 収率 91%

MS (ESI, m/z) 501 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.44 (3H, s), 3.60 (2H, t), 3.72 (3H, s), 5.48 (1H, dt), 6.05 (2H, s), 6.11 (1H, d), 6.53 (1H, dd), 6.75-6.93 (6H, m), 7.85 (1H, br t)

【0348】実施例 9 5 2-アミノ-N-{3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アセトアミド 塩酸塩の合成

1) 2-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)]-アミノ-N-{3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アセトアミドの合成

3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-プロプ-2-エン-1-アミン 2.20 g (0.530 mmol)、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-グリシン 186 mg (1.06 mmol) を塩化メチレン 10 ml に溶解し、WSC 186 mg (1.06 mmol) を加え室温にて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し水、飽和食塩水で洗浄する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム 100%) で精製し表題化合物を得た。

収量 220 mg (0.384 mmol) 収率 72%

MS (ESI, m/z) 573 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 1.45 (9H, s), 2.43 (3H, s), 3.20 (2H, d), 3.82 (2H, t), 3.88 (3H, s), 5.40 (1H, dt), 6.01 (2H, s), 6.17 (1H, d), 6.64-6.82 (3H, m), 6.99 (2H, d), 7.23 (2H, d)

【0349】2) 2-アミノ-N-{3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-ア

セトアミド 塩酸塩の合成

2-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)]-アミノ-N-{3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アセトアミド 220 mg (0.384 mmol) をトルエン 10 ml に溶解しアジ化ナトリウム 150 mg (2.30 mmol)、塩化トリ-*n*-ブチルスズ 500 mg (1.54 mmol) から作成したアジ化トリ-*n*-ブチルスズを加え 1 日間加熱環流した。反応終了後トルエン層を取り除き、4 規定塩酸-ジオキサンを 5 ml 加えて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで洗浄した。得られた結晶を再結晶 (再結晶溶媒: メタノール-酢酸エチル) にて精製して表題化合物を得た。
収量 95 mg (0.184 mmol) 収率 48%
MS (ESI, *m/z*) 516 (MH⁺)

¹H-NMR(CD₃OD): 2.48 (3H, s), 3.61 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.80 (2H, d), 5.52 (1H, dt), 5.96 (2H, s), 6.29 (1H, d), 6.49-6.85 (5H, m), 6.95 (2H, d)

【0350】実施例 96 DL-ピログルタミン酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

1) DL-ピログルタミン酸 {3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-プロプ-2-エン-1-アミン 300 g (0.722 mmol)、DL-ピログルタミン酸 140 mg (1.08 mmol) を塩化メチレン 10 ml に溶解し、WSC 277 mg (1.44 mmol) を加え室温にて 1 時間攪拌した。

減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム 100%) で精製し表題化合物を得た。

収量 260 mg (0.494 mmol) 収率 68%

MS (ESI, *m/z*) 527 (MH⁺)

¹H-NMR(CDC₁₃): 2.00-2.10 (1H, m), 2.30 (1H, t), 2.44 (3H, s), 3.75-4.10 (7H, m), 5.38 (1H, dt), 6.02 (2H, s), 6.05-6.22 (2H, m), 6.64-6.82 (3H, m), 6.99 (2H, d), 7.23 (2H, d)

【0351】2) DL-ピログルタミン酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テ

トラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

DL-ピログルタミン酸 {3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミド 260 mg (0.494 mmol) をトルエン 10 ml に溶解しアジ化ナトリウム 193 mg (2.96 mmol)、塩化トリ-*n*-ブチルスズ 643 mg (1.98 mmol) から作成したアジ化トリ-*n*-ブチルスズを加え 3 日間加熱環流した。反応終了後 3 規定塩酸、酢酸エチル加えて析出してくる結晶を濾過した。得られた結晶を再結晶 (再結晶溶媒: メタノール-酢酸エチル) にて精製して表題化合物を得た。
収量 120 mg (0.211 mmol) 収率 43%

MS (ESI, *m/z*) 570 (MH⁺)

¹H-NMR(DMSO-*d*₆): 2.04-2.15 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.61-3.93 (7H, m), 5.54 (1H, dt), 6.05-6.14 (3H, m), 6.51 (1H, d), 6.75-6.90 (5H, m), 7.72 (1H, s), 8.03 (1H, br s)

【0352】実施例 97 ピラジン-2-カルボン酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

1) ピラジン-2-カルボン酸 {3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

実施例の DL-ピログルタミン酸 {3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成に準じて合成した。

MS (ESI, *m/z*) 522 (MH⁺)

¹H-NMR(CDC₁₃): 2.46 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.03-4.08 (2H, br), 5.54 (1H, dt), 6.00 (2H, s), 6.27 (1H, d), 6.62-6.81 (3H, m), 6.91 (2H, d), 7.23 (2H, d), 7.71 (1H, br), 8.52 (1H, s), 8.75 (1H, s), 9.36 (1H, s)

【0353】2) ピラジン-2-カルボン酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

実施例の DL-ピログルタミン酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成に準じて合成した。

MS (ESI, m/z) 565 (MH⁺)

¹H-NMR(CDC13): 2.49 (3H, s), 3.58 (3H, s), 4.00 (2H, br), 5.62 (1H, dt), 5.96 (2H, s), 6.31 (1H, d), 6.48-6.90 (7H, m), 8.65 (1H, t), 8.77 (1H, d), 8.80 (1H, br), 9.17 (1H, s)

【0354】実施例98 N-{3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-2-ヒドロキシアセトアミドの合成

1) o-メトキシメチル-エチルグリコレートの合成
エチルグリコレート 3.0 g (28.8 mmol)、ジ-イソプロピル-エチルアミン 7.44 g (57.6 mmol) を塩化メチレンに溶解させ室温にて1時間攪拌した。氷冷下、メトキシメチルクロライド 3.48 g (43.2 mmol) を加え、室温にて2日間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム100%) で精製し表題化合物を得た。

収量 3.35 g (22.6 mmol) 収率 79%
MS (ESI, m/z) 171 (MH⁺)

¹H-NMR(CDC13): 1.29 (3H, t), 3.41 (3H, s), 4.16 (2H, s), 4.23 (2H, q), 4.71 (2H, s)

【0355】2) o-メトキシメチル-グリコール酸の合成

o-メトキシメチル-エチルグリコレート 3.35 g (22.6 mmol) をエタノール 50 ml に溶解し、3規定水酸化ナトリウム水溶液 10 ml (30.0 mmol) を加えて、4日間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶解し酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 850 mg (7.08 mmol) 収率 31%
¹H-NMR(CDC13): 3.42 (3H, s), 4.24 (2H, s), 4.73 (2H, s)

【0356】3) N-{3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-2-メトキシメチル-アセトアミドの合成

3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-プロパ-2-エン-1-アミン 565 g (1.36 mmol)、o-メトキシメチル-グリコール酸 245 mg (2.04 mmol) を塩化メチレン 10 ml に溶解し、WSC 521 mg (2.72 mmol) を加え室温にて3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシ

ウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム100%) で精製し表題化合物を得た。

収量 540 mg (1.04 mmol) 収率 76%
MS (ESI, m/z) 518 (MH⁺)

¹H-NMR(CDC13): 2.45 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.86-3.88 (5H, m), 3.98 (2H, s), 4.62 (2H, s), 5.48 (1H, dt), 6.00 (2H, s), 6.18 (1H, d), 6.50 (1H, br), 6.63-6.81 (3H, m), 6.98 (2H, d), 7.24 (2H, d)

10 【0357】4) N-{3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-2-ヒドロキシアセトアミドの合成

N-{3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-2-メトキシメチル-アセトアミド 540 mg (1.04 mmol) をトルエン 10 ml に溶解しアジ化ナトリウム 406 mg (6.24 mmol)、塩化トリ-n-ブチルスズ 1.36 mg (4.17 mmol) から作成したアジ化トリ-n-ブチルスズを加え2日間加熱還流した。反応終了後30%塩酸-エタノールを加えさらに室温にて3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール=50:1から9:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 80 mg (0.155 mmol) 収率 15%
MS (ESI, m/z) 570 (MH⁺)

¹H-NMR(CD3OD): 2.48 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.80 (2H, t), 3.89 (2H, s), 5.53 (1H, dt), 5.96 (2H, s), 6.25 (1H, d), 6.48-6.96 (7H, m)

【0358】実施例99 ピリジン-3-カルボン酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

1) ピリジン-3-カルボン酸 {3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

実施例のDL-ピログルタミン酸 {3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成に準じて合成し

た。

MS (ESI, m/z) 521 (MH⁺)

¹H-NMR(CDCl₃): 2.44 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.01 (2H, t), 5.51 (1H, dt), 6.00 (2H, s), 6.27 (1H, br), 6.62-6.93 (5H, m), 7.22 (2H, d), 7.36 (1H, q), 7.99 (1H, dt), 8.71 (1H, d), 8.86 (1H, d)

【0359】2) ピリジン-3-カルボン酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

実施例のDL-ピログルタミン酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成に準じて合成した。

MS (ESI, m/z) 564 (MH⁺)

¹H-NMR(CD₃OD): 2.55 (3H, s), 3.60 (3H, s), 4.02 (2H, br), 5.69 (1H, brd), 5.95 (2H, s), 6.34 (1H, d), 6.49-6.95 (7H, m), 8.25 (1H, br), 8.95 (1H, br d), 9.06 (1H, br), 9.23 (1H, s)

【0360】実施例100 6-ヒドロキシ-ピリジン-3-カルボン酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

1) 6-ヒドロキシ-ピリジン-3-カルボン酸 {3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成
実施例のDL-ピログルタミン酸 {3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成に準じて合成した。

MS (ESI, m/z) 537 (MH⁺)

¹H-NMR(CD₃OD): 2.44 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.88 (2H, br), 5.58 (1H, dt), 6.00 (2H, s), 6.24 (1H, d), 6.50-6.95 (6H, m), 7.23 (2H, d), 7.83-7.94 (2H, m), 8.35 (1H, br)

【0361】2) 6-ヒドロキシ-ピリジン-3-カルボン酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

実施例のDL-ピログルタミン酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成に準じて合成した。

MS (ESI, m/z) 580 (MH⁺)

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.45 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.77 (2H, br), 5.57 (1H, dt), 6.05 (2H, s), 6.15 (1H, d), 6.32 (1H, d), 6.52 (1H, dd), 6.70-6.90 (6H, m), 7.74-7.89 (2H, m), 8.27 (1H, br t)

【0362】実施例101 1-{3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-3-ピリジン-3-イル-ウレアの合成

1) 1-{3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-3-ピリジン-3-イル-ウレアの合成

ニコチン酸 356 mg (2.89 mmol) をトルエン 5 ml に溶かし、アジ化ジフェニルホスホリル 927 mg (3.37 mmol), トリエチルアミン 341 mg (3.37 mmol) を加え、80℃にて2時間攪拌した。その後3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-プロプ-2-エン-1-アミン 400 g (0.963 mmol) を80℃にて加え、さらに12時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に3規定塩酸を2 ml 加え、30分間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール=20:1から10:1)にて精製し、表題化合物を得た。

収量 390 mg (0.728 mmol) 収率 76%

MS (ESI, m/z) 536 (MH⁺)

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.41 (3H, s), 3.68 (2H, t), 3.73 (3H, s), 5.58 (1H, dt), 6.09 (2H, s), 6.17 (1H, d), 6.34 (1H, br), 6.69 (1H, q), 6.93-7.33 (6H, m), 7.86 (1H, br d), 8.11 (1H, br d), 8.51 (1H, br d), 8.64 (1H, s)

【0363】2) 1-{3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-3-ピリジン-3-イル-ウレアの合成

1-{3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-3-ピリジン-3-イル-ウレア 200 mg (0.373 mmol) をトルエン 10 ml に溶解しアジ化ナトリウム 145 mg (2.24 mmol)、塩化トリ-n-ブチルスズ 486 mg (1.49 mmol) から作成したアジ化トリ-n-ブチルスズを加え2日間加熱環流した。

反応終了後30%塩酸-エタノールを加えさらに室温にて攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルで洗浄し、得られた残留物をオクタドデシル(ODS)基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)水-アセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 1.04 g (2.27 mmol) 収率 19.4%

MS (ESI, m/z) 579 (MH⁺)

¹H-NMR (CD₃OD): 2.50 (3H, s), 3.60 (3H, s), 3.80 (2H, d), 5.63 (1H, dt), 5.96 (2H, s), 6.27 (1H, d), 6.48-6.95 (7H, m), 7.87 (1H, q), 8.20 (1H, d), 8.37 (1H, d), 9.13 (1H, s)

【0364】実施例102 ピリジン-4-カルボン酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

1) ピリジン-4-カルボン酸 {3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

実施例のDL-ピログルタミン酸 {3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成に準じて合成した。

MS (ESI, m/z) 521 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.44 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.00 (2H, t), 5.49 (1H, dt), 6.01 (2H, s), 6.27 (1H, br d), 6.62-6.81 (3H, m), 6.91 (2H, d), 7.22 (2H, d), 7.48 (2H, d), 8.71 (2H, d)

【0365】2) ピリジン-4-カルボン酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

実施例のDL-ピログルタミン酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成に準じて合成した。

MS (ESI, m/z) 564 (MH⁺)

¹H-NMR (CD₃OD): 2.50 (3H, s), 3.61 (3H, s), 4.00 (2H, br), 5.65 (1H, br), 5.96 (2H, s), 6.30-6.95 (8H, m), 8.12 (2H, br), 8.92 (2H, br)

【0366】実施例103 2,6-ジメトキシピリジン-3-カルボン酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

1) 2,6-ジメトキシピリジン-3-カルボン酸 {3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

実施例のDL-ピログルタミン酸 {3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成に準じて合成した。

MS (ESI, m/z) 581 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.47 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.03 (5H, br), 5.61 (1H, dt), 6.00 (2H, s), 6.22 (1H, d), 6.44 (1H, d), 6.64-6.82 (3H, m), 6.90 (2H, d), 7.24 (2H, d), 7.64 (1H, br t), 8.37 (1H, d)

【0367】2) 2,6-ジメトキシピリジン-3-カルボン酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

実施例 DL-ピログルタミン酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成に準じて合成した。

MS (ESI, m/z) 624 (MH⁺)

¹H-NMR (CD₃OD): 2.50 (3H, s), 3.56 (3H, s), 3.98 (5H, br s), 4.03 (3H, s), 5.66 (1H, dt), 5.96 (2H, s), 6.29 (1H, d), 6.43-6.52 (2H, m), 6.62-6.78 (4H, m), 6.90 (2H, d), 8.17 (1H, d)

【0368】実施例104 2-メチル安息香酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

1) 2-メチル安息香酸 {3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

50 実施例のDL-ピログルタミン酸 {3-[5-シアノ

147

ー4ー(4-メトキシフェニル)ー2-メチルー6-
(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)ーピリジン
ー3-イル]ーアリル}ーアミドの合成に準じて合成し
た。

MS (ESI, m/z) 534 (MH⁺)

¹H-NMR(CDCl₃): 2.37 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.74 (3
H, s), 4.00 (2H, t), 5.55 (1H, dt), 5.70 (1H, br),
6.00 (2H, s), 6.26 (1H, d), 6.64-6.81 (3H, m), 6.9
4 (2H, d), 7.16-7.35 (6H, m)

【0369】2) 2-メチル安息香酸 {3-[4-
(4-メトキシフェニル)ー2-メチルー6- (3, 4-
メチレンジオキシフェノキシ)ー5- (1H-テトラゾ
ールー5-イル)ーピリジンー3-イル]ーアリ
ル}ーアミドの合成

実施例のDL-ピログルタミン酸 {3-[4- (4-
メトキシフェニル)ー2-メチルー6- (3, 4-メチ
レンジオキシフェノキシ)ー5- (1H-テトラゾ
ールー5-イル)ーピリジンー3-イル]ーアリル}ーア
ミドの合成に準じて合成した。

MS (ESI, m/z) 577 (MH⁺)

¹H-NMR(CD₃OD): 2.31 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.67 (3
H, s), 3.93 (2H, brd), 5.68 (1H, dt), 5.96 (2H,
s), 6.32 (1H, d), 6.48-6.63 (2H, m), 6.75-6.79 (3
H, m), 6.96 (2H, d), 7.10-7.31 (4H, m)

【0370】実施例105 2-フルオロ安息香酸 {3-
[4- (4-メトキシフェニル)ー2-メチルー6-
(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)ー5- (1
H-テトラゾールー5-イル)ーピリジンー3-イル]
ーアリル}ーアミドの合成

1) 2-フルオロ安息香酸 {3-[5-シアノー4-
(4-メトキシフェニル)ー2-メチルー6- (3, 4-
メチレンジオキシフェノキシ)ーピリジンー3-イ
ル]ーアリル}ーアミドの合成

実施例のDL-ピログルタミン酸 {3-[5-シア
ノー4- (4-メトキシフェニル)ー2-メチルー6-
(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)ーピリジ
ンー3-イル]ーアリル}ーアミドの合成に準じて合成し
た。

MS (ESI, m/z) 538 (MH⁺)

¹H-NMR(CDCl₃): 2.46 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.05 (2
H, t), 5.56 (1H, dt), 6.00 (2H, s), 6.27 (1H, d),
6.58-6.81 (4H, m), 6.92 (2H, d), 7.11 (1H, dd), 7.2
2-7.29 (3H, m), 7.42-7.52 (1H, m), 8.04 (1H, td)

【0371】2) 2-フルオロ安息香酸 {3-[4-
(4-メトキシフェニル)ー2-メチルー6- (3, 4-
メチレンジオキシフェノキシ)ー5- (1H-テト
ラゾールー5-イル)ーピリジンー3-イル]ーアリ
ル}ーアミドの合成

実施例のDL-ピログルタミン酸 {3-[4- (4-
メトキシフェニル)ー2-メチルー6- (3, 4-メチ

148

レンジオキシフェノキシ)ー5- (1H-テトラゾ
ールー5-イル)ーピリジンー3-イル]ーアリル}ーア
ミドの合成に準じて合成した。

MS (ESI, m/z) 581 (MH⁺)

¹H-NMR(CD₃OD): 2.51 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.95 (2
H, d), 5.65 (1H, dt), 5.96 (2H, s), 6.33 (1H, s),
6.49-6.78 (5H, m), 6.93 (2H, d), 7.14-7.28 (2H, m),
7.50-7.64 (2H, m)

【0372】実施例106 2-トリフルオロメチル安
息香酸 {3-[4- (4-メトキシフェニル)ー2-メ
チルー6- (3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)
ー5- (1H-テトラゾールー5-イル)ーピリジン
ー3-イル]ーアリル}ーアミドの合成

1) 2-トリフルオロメチル安息香酸 {3-[5-シ
アノー4- (4-メトキシフェニル)ー2-メチルー6
ー (3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)ーピリジ
ンー3-イル]ーアリル}ーアミドの合成

実施例のDL-ピログルタミン酸 {3-[5-シア
ノー4- (4-メトキシフェニル)ー2-メチルー6-
(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)ーピリジ
ンー3-イル]ーアリル}ーアミドの合成に準じて合成し
た。

MS (ESI, m/z) 588 (MH⁺)

¹H-NMR(CDCl₃): 2.47 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.01 (2
H, t), 5.56 (1H, dt), 5.67 (1H, br), 6.01 (2H, s),
6.26 (1H, d), 6.64-6.82 (3H, m), 6.94 (2H, d), 7.
24 (2H, d), 7.36-7.71 (4H, m)

【0373】2) 2-トリフルオロメチル安息香酸
{3-[4- (4-メトキシフェニル)ー2-メチル
ー6- (3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)ー5-
(1H-テトラゾールー5-イル)ーピリジンー3-イ
ル]ーアリル}ーアミドの合成

実施例のDL-ピログルタミン酸 {3-[4- (4-
メトキシフェニル)ー2-メチルー6- (3, 4-メチ
レンジオキシフェノキシ)ー5- (1H-テトラゾ
ールー5-イル)ーピリジンー3-イル]ーアリル}ーア
ミドの合成に準じて合成した。

MS (ESI, m/z) 631 (MH⁺)

¹H-NMR(CD₃OD): 2.52 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.93 (2
H, d), 5.68 (1H, dt), 5.96 (2H, s), 6.33 (1H, d),
6.49-6.63 (2H, m), 6.75-6.81 (3H, m), 6.98 (2H, d),
7.24-7.27 (1H, m), 7.60-7.88 (3H, m)

【0374】実施例107 3-トリフルオロメチル安
息香酸 {3-[4- (4-メトキシフェニル)ー2-メ
チルー6- (3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)
ー5- (1H-テトラゾールー5-イル)ーピリジン
ー3-イル]ーアリル}ーアミドの合成

1) 3-トリフルオロメチル安息香酸 {3-[5-シ
アノー4- (4-メトキシフェニル)ー2-メチルー6
ー (3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)ーピリジ

ン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

実施例のDL-ピログルタミン酸 {3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシーフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成に準じて合成した。

MS (ESI, m/z) 588 (MH⁺)

¹H-NMR(CDC13): 2.45 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.02 (2H, t), 5.51 (1H, dt), 6.01 (2H, s), 6.09 (1H, br), 6.28 (1H, d), 6.63-6.81 (3H, m), 6.90 (2H, d), 7.22 (2H, d), 7.57 (1H, t), 7.78 (1H, q), 7.96 (1H, s)

【0375】2) 3-トリフルオロメチル安息香酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシーフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

実施例のDL-ピログルタミン酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシーフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成に準じて合成した。

MS (ESI, m/z) 631 (MH⁺)

¹H-NMR(CD3OD): 2.49 (3H, s), 3.52 (3H, s), 3.95 (2H, br), 5.64 (1H, dt), 5.96 (2H, s), 6.30 (1H, d), 6.47-6.92 (7H, m), 7.62-8.04 (4H, m), 8.70 (1H, br)

【0376】実施例108 2,5-ジフルオロ安息香酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシーフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

1) 2,5-ジフルオロ安息香酸 {3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシーフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

実施例のDL-ピログルタミン酸 {3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシーフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成に準じて合成した。

MS (ESI, m/z) 556 (MH⁺)

¹H-NMR(CDC13): 2.46 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.04 (2H, br), 5.54 (1H, dt), 6.00 (2H, s), 6.25 (1H, d), 6.64-6.81 (3H, m), 6.92 (2H, d), 7.10-7.26 (4H, m), 7.70-7.76 (1H, m)

【0377】2) 2,5-ジフルオロ安息香酸 {3-

[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシーフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

実施例のDL-ピログルタミン酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシーフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成に準じて合成した。

MS (ESI, m/z) 599 (MH⁺)

¹H-NMR(CDC13): 2.50 (3H, s), 3.66 (3H, s), 4.02 (2H, br), 5.55 (1H, dt), 5.97 (2H, s), 6.27 (1H, d), 6.51-6.78 (5H, m), 6.92 (2H, d), 6.95-7.19 (2H, m), 7.67 (1H, br)

【0378】実施例109 4-トリフルオロメトキシ安息香酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシーフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

1) 4-トリフルオロメトキシ安息香酸 {3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシーフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

実施例のDL-ピログルタミン酸 {3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシーフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成に準じて合成した。

MS (ESI, m/z) 604 (MH⁺)

¹H-NMR(CDC13): 2.46 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.02 (2H, t), 5.49 (1H, dt), 5.80 (1H, br), 6.02 (1H, d), 6.29 (1H, d), 6.64-6.82 (3H, m), 6.94 (2H, d), 7.23-7.29 (4H, m), 7.68 (2H, d)

【0379】2) 4-トリフルオロメトキシ安息香酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシーフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

実施例のDL-ピログルタミン酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシーフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成に準じて合成した。

MS (ESI, m/z) 647 (MH⁺)

¹H-NMR(CDC13): 2.50 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.98 (2H, br d), 5.55 (1H, dt), 5.96 (2H, s), 6.28 (1H, d), 6.51-6.76 (5H, m), 6.92 (2H, d), 7.26 (2H, d), 7.72 (2H, d)

【0380】実施例110 4-トリフルオロメチル安息香酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メ

151

チル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

1) 4-トリフルオロメチル安息香酸 {3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

実施例のDL-ピログルタミン酸 {3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成に準じて合成した。

MS (ESI, m/z) 588 (MH⁺)

¹H-NMR(CDC13): 2.45 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.03 (2H, t), 5.50 (1H, dt), 5.90 (1H, br), 6.01 (2H, s), 6.29 (1H, d), 6.63-6.82 (3H, m), 6.92 (2H, d), 7.23 (2H, d), 7.72 (4H, q)

【0381】2) 4-トリフルオロメチル安息香酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

実施例のDL-ピログルタミン酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成に準じて合成した。

MS (ESI, m/z) 631 (MH⁺)

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.46 (3H, s), 3.55 (3H, s), 3.85 (2H, br), 5.64 (1H, dt), 6.05 (2H, s), 6.20 (1H, d), 6.51-6.90 (7H, m), 7.86 (4H, q), 8.74 (1H, br)

【0382】実施例111 3-フルオロ安息香酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

1) 3-フルオロ安息香酸 {3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

実施例のDL-ピログルタミン酸 {3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成に準じて合成した。

MS (ESI, m/z) 538 (MH⁺)

¹H-NMR(CDC13): 2.44 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.00 (2H, t), 5.50 (1H, dt), 6.01 (2H, s), 6.26 (1H, d), 6.63-6.81 (3H, m), 6.92 (2H, d), 7.15-7.28 (3H, m), 7.36-7.41 (3H, m)

152

【0383】2) 3-フルオロ安息香酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

実施例のDL-ピログルタミン酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成に準じて合成した。

MS (ESI, m/z) 581 (MH⁺)

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.46 (3H, s), 3.60 (3H, s), 3.85 (2H, t), 5.63 (1H, dt), 6.05 (2H, s), 6.20 (1H, d), 6.54 (1H, dd), 6.71-6.76 (3H, m), 6.88-6.93 (3H, m), 7.36-7.52 (4H, m), 8.62 (1H, br t)

【0384】実施例112 2-メチル-ピリジン-3-カルボン酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

1) 2-メチル-ピリジン-3-カルボン酸 {3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

実施例のDL-ピログルタミン酸 {3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成に準じて合成した。

30 MS (ESI, m/z) 535 (MH⁺)

¹H-NMR(CDC13): 2.47 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.02 (2H, t), 5.54 (1H, dt), 5.63 (1H, br), 6.02 (2H, s), 6.13 (1H, d), 6.64-6.82 (3H, m), 6.94 (2H, d), 7.14 (1H, dd), 7.24 (2H, d), 8.55 (1H, d)

【0385】2) 2-メチル-ピリジン-3-カルボン酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成

実施例のDL-ピログルタミン酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-アミドの合成に準じて合成した。

MS (ESI, m/z) 578 (MH⁺)

¹H-NMR(CD3OD): 2.52 (3H, s), 2.67 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.99 (2H, br), 5.69 (1H, dt), 5.97 (2H, s), 6.34 (1H, d), 6.49-6.64 (2H, m), 6.76-6.80 (3H, m), 6.97 (2H, d), 7.69 (1H, t), 8.04 (1H, d), 8.65

50

(1H, d)

【0386】実施例113 N- {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-オキザミド エチルエステルの合成

3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-プロプ-2-エン-1-アミン73.0mg

(0.159mmol)を塩化メチレンに溶解し、クロログリオキシル酸エチルエステル33.0mg (0.239mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して、得られた残渣を水、アセトニトリルにて洗浄し、表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 559 (MH⁺)

¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.26 (3H, t), 2.43 (3H, s), 3.69 (5H, br), 4.21 (2H, q), 5.49 (1H, dt), 6.05 (2H, s), 6.16 (1H, d), 6.53 (1H, q), 6.75-6.80 (3H, m), 6.88-6.91 (3H, m), 8.93 (1H, br t)

【0387】実施例114 1- {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-3-フェニルチオウレアの合成

3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-プロプ-2-エン-1-アミン54.0mg

(0.118mmol)をジオキサン溶解し、フェニルイソチオシアネート19.0mg (0.141mmol)を加え、100℃にて3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール=100:1から10:1)にて精製し、表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 594 (MH⁺)

¹H-NMR(CD₃OD): 2.51 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.17 (2H, br d), 5.65 (1H, dt), 5.96 (2H, s), 6.25 (1H, d), 6.48-6.63 (2H, m), 6.75-6.81 (3H, m), 6.97 (2H, d), 7.17-7.22 (3H, m), 7.32-7.37 (2H, m)

【0388】実施例115 1- {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-3-ピリジン-4-イルウレアの合成

3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イ

ル]-プロプ-2-エン-1-アミン150mg (0.327mmol)をジオキサン溶解し、ピリジン-4-カルバミン酸 フェニルエステル105mg (0.491mmol)を加え、100℃にて24時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して、得られた残留物をオクタドデシル(ODS)基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)水-アセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 85mg (0.147mmol) 収率 45% MS (ESI, m/z) 579 (MH⁺)

¹H-NMR(CD₃OD): 2.50 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.81 (2H, d), 5.62 (1H, dt), 5.97 (2H, s), 6.28 (1H, d), 6.48-6.63 (2H, m), 6.71-6.79 (3H, m), 6.94 (2H, d), 7.89 (2H, d), 8.45 (2H, d)

【0389】実施例116 1- {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-3-ピラジン-2-イルウレアの合成

ピラジン-2-カルボン酸60.9mg (0.491mmol)をトルエン10mlに溶かし、アジ化ジフェニルホスホリル72.5mg (0.589mmol), トリエチルアミン59.6mg (0.589mmol)を加え、80℃にて2時間攪拌した。その後3-[4-

(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-プロプ-2-エン-1-アミン150mg (0.327mmol)を80℃にて加え、さらに12時間攪拌した。反応終了後減圧下溶媒を留去して、得られた残留物をオクタドデシル(ODS)基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)水-アセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 32mg (0.0552mmol) 収率 17%

MS (ESI, m/z) 580 (MH⁺)

¹H-NMR(CD₃OD): 2.50 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.89 (2H, br), 5.62 (1H, dt), 5.96 (2H, s), 6.25-6.93 (8H, m), 8.13 (2H, d), 8.50 (1H, s)

【0390】実施例117 N- {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アリル}-2-トリクロロアセトアミドの合成

1) N- {3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシ

10

20

30

40

50

ーフェノキシ)ーピリジンー3-イル]ーアリル}ー2-
ートリクロロアセトアミドの合成

3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-
ーメチル-6-(3, 4-メチレンジオキシ-フェノキ
シ)ーピリジン-3-イル]ーアリル}ープロパ-2-
エン-1-アミン 200 g (0.481 mmol) をジ
オキサン 10 ml に溶解し、ヘキサクロアセトン 19
1 mg (0.722 mmol) を加え 100℃ にて 3 時
間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに
溶解し水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マ
グネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた残
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-
酢酸エチル=3:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 240 mg (0.428 mmol) 収率 8
9.0%

MS (ESI, m/z) 560 (MH⁺)

¹H-NMR(CDCl₃): 2.44 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.92 (2
H, br), 5.46 (1H, dt), 6.01 (2H, s), 6.29 (1H, d),
6.59-6.82 (4H, m), 6.97 (2H, d), 7.23 (2H, d),

【0391】2) N- {3-[4-(4-メトキシフェ
ニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシ
ーフェノキシ)-5-(1H-テトラゾール-5-イ
ル)ーピリジン-3-イル]ーアリル}ー2-ートリクロ
ロアセトアミドの合成

N- {3-[5-シアノ-4-(4-メトキシフェ
ニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシ
ーフェノキシ)ーピリジン-3-イル]ーアリル}ー2-
ートリクロロアセトアミド 240 mg (0.428 mm
ol) をアジ化トリ-n-ブチルスズ 568 mg (1.
71 mmol) を加え 2 日間加熱還流した。反応終了後
4 規定塩酸-ジオキサン、酢酸エチル加えて析出して
くる結晶を濾過した。得られた結晶をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール=20:
1) で精製し表題化合物を得た。

収量 160 mg (0.265 mmol) 収率 6
2.0%

MS (ESI, m/z) 603 (MH⁺)

¹H-NMR(CD₃OD): 2.49 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.86 (2

H, d), 5.58 (1H, dt), 5.96 (1H, s), 6.28 (1H, d),
6.48-6.63 (2H, m), 6.75-6.81 (3H, m), 6.93 (2H, d)

【0392】実施例 118 5-ブロモフラン-2-カ
ルボン酸 {3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-
ーメチル-6-(3, 4-メチレンジオキシ-フェノキ
シ)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)ーピリジ
ン-3-イル]ーアリル}ーアミドの合成

1) 5-ブロモフラン-2-カルボン酸 {3-[5-
シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル
ー6-(3, 4-メチレンジオキシ-フェノキシ)ーピ
リジン-3-イル]ーアリル}ーアミドの合成

実施例の DL-ピログルタミン酸 {3-[5-シア
ノ-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-6-
(3, 4-メチレンジオキシ-フェノキシ)ーピリジ
ン-3-イル]ーアリル}ーアミドの合成と同様に合成し
た。

MS (ESI, m/z) 590 (MH⁺)

¹H-NMR(CDCl₃): 2.45 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.96 (2
H, t), 5.49 (1H, dt), 6.00 (2H, s), 6.17-6.28 (2
H, m), 6.45 (1H, d), 6.64-6.82 (3H, m), 6.94-7.05
(3H, m), 7.23 (1H, dt)

【0393】2) 5-ブロモフラン-2-カルボン酸
{3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-
6-(3, 4-メチレンジオキシ-フェノキシ)-5-
(1H-テトラゾール-5-イル)ーピリジン-3-イ
ル]ーアリル}ーアミドの合成

実施例の DL-ピログルタミン酸 {3-[4-(4-
メトキシフェニル)-2-メチル-6-(3, 4-メチ
レンジオキシ-フェノキシ)-5-(1H-テトラゾ
ール-5-イル)ーピリジン-3-イル]ーアリル}ーア
ミドの合成と同様に合成した。

¹H-NMR(CD₃OD): 2.49 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.85
(2H, br d), 5.55 (1H, dt), 5.96 (2H, s), 6.28 (1H,
d), 6.48-6.62 (3H, m), 6.70 (2H, d), 6.76 (1H, d),
6.91 (2H, dt), 7.02 (1H, d)

【0394】上記で合成した化合物を下記表に示す。

【0395】

【表 1】

157

158

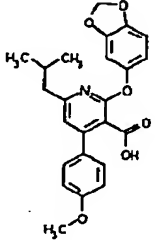
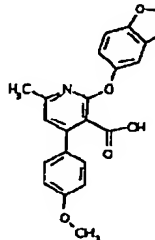
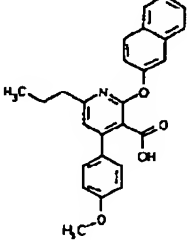
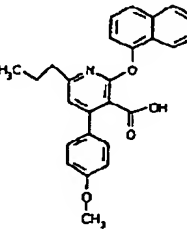
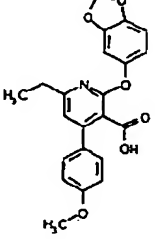
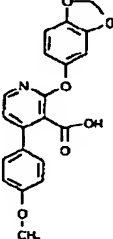
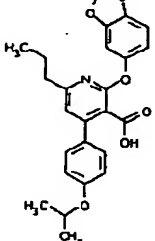
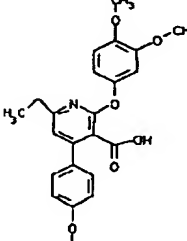
実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
1		5	
2		6	
3		7	
4		8	

【0396】

【表2】

159

160

9		13	
10		14	
11		15	
12		16	

【0397】

【表3】

161

162

17		21	
18		22	
19		23	
20		24	

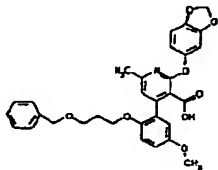
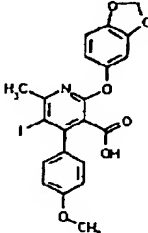
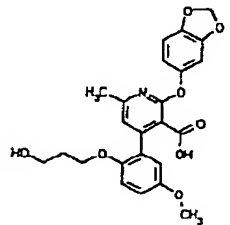
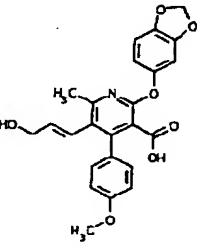
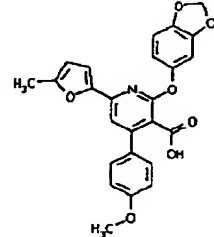
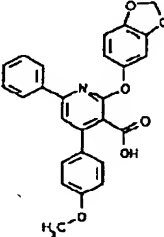
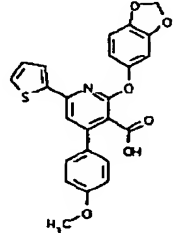
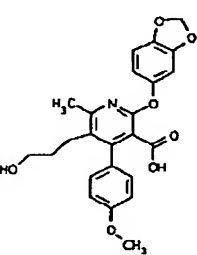
【0398】

【表4】

25		29	
26		30	
27		31	
28		32	

165

166

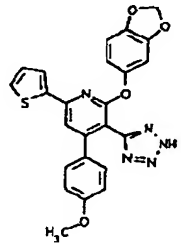
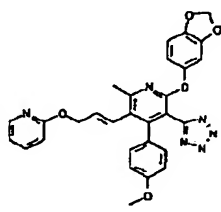
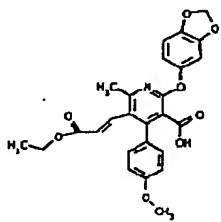
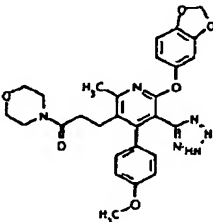
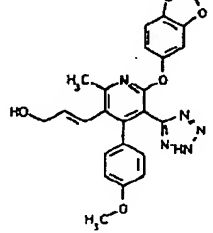
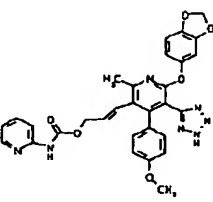
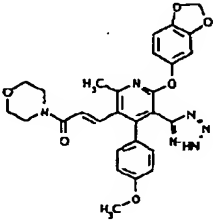
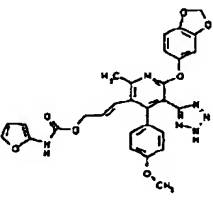
33		37	
34		38	
35		39	
36		40	

【0400】

【表6】

167

168

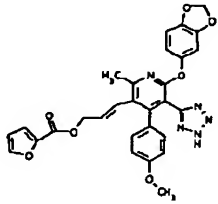
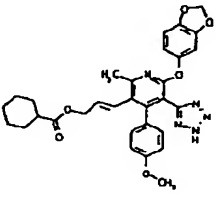
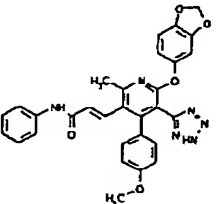
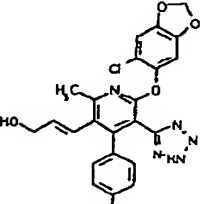
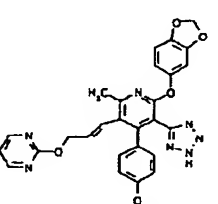
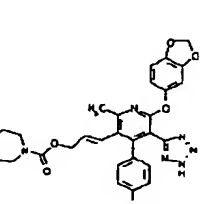
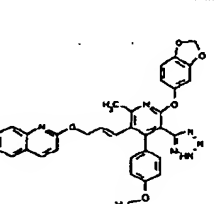
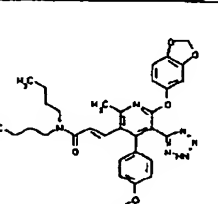
41		45	
42		46	
43		47	
44		48	

【0401】

【表7】

169

170

49		53	
50		54	
51		55	
52		56	

【0402】

【表8】

171

172

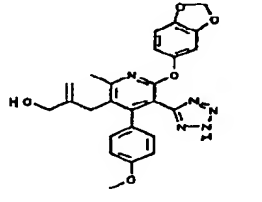
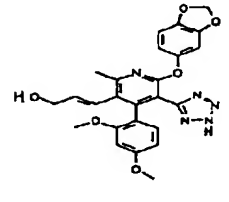
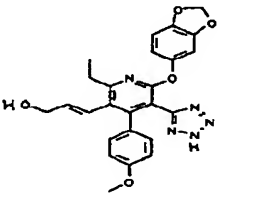
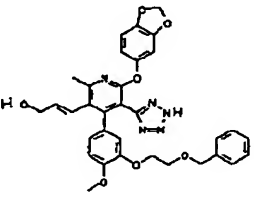
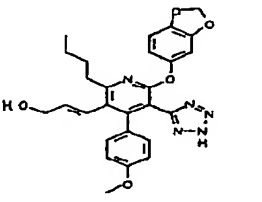
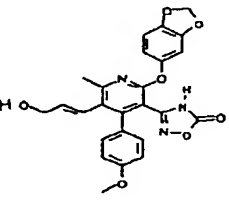
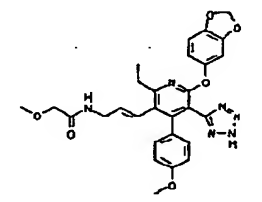
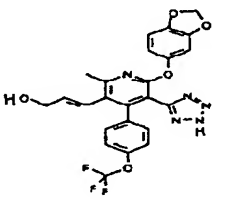
57		61	
58		62	
59		63	
60		64	

【0403】

【表9】

173

174

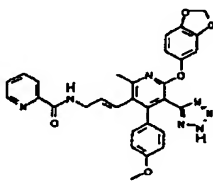
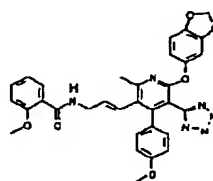
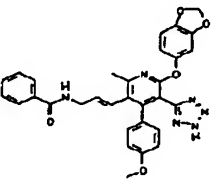
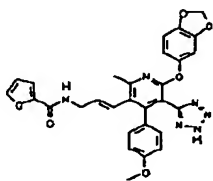
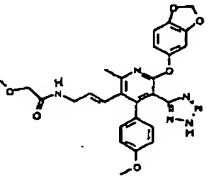
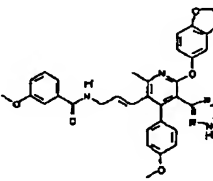
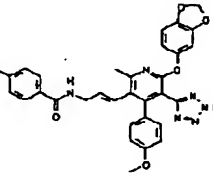
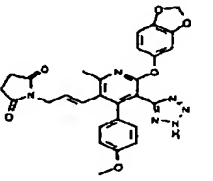
65		69	
66		70	
67		71	
68		72	

【0404】

【表10】

175

176

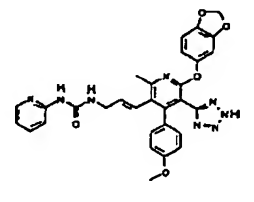
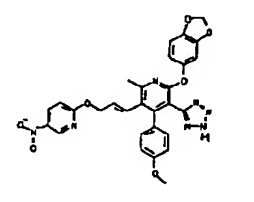
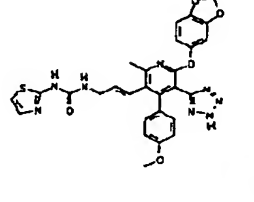
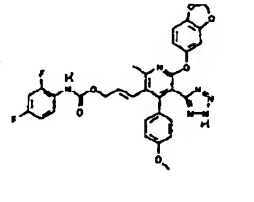
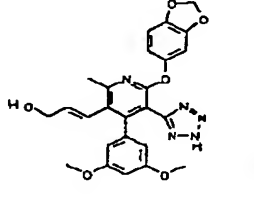
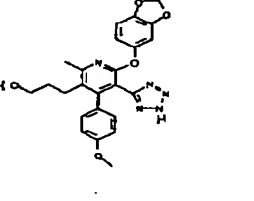
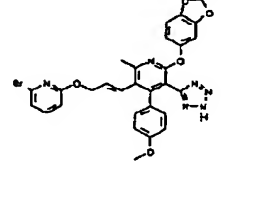
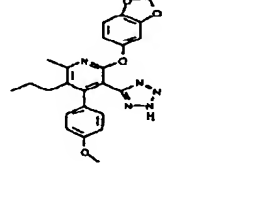
73		77	
74		78	
75		79	
76		80	

【0405】

【表11】

177

178

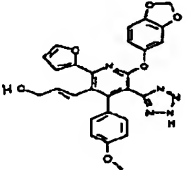
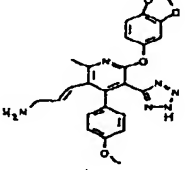
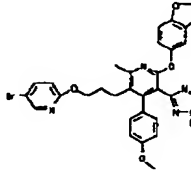
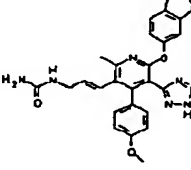
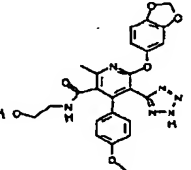
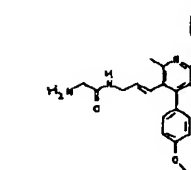
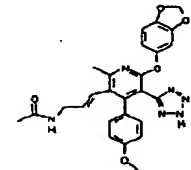
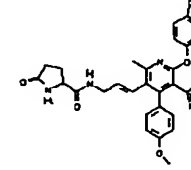
81		85	
82		86	
83		87	
84		88	

【0406】

【表12】

179

180

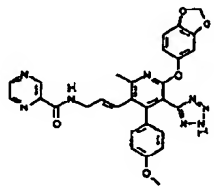
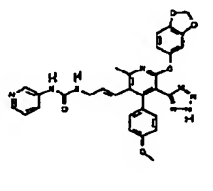
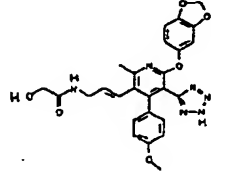
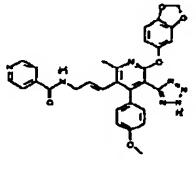
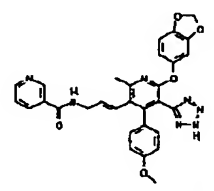
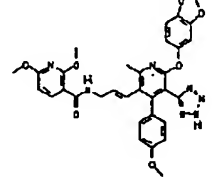
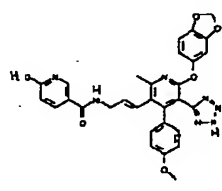
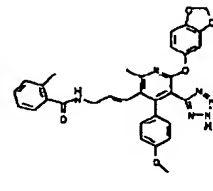
89		93	
90		94	
91		95	
92		96	

【0407】

【表13】

181

182

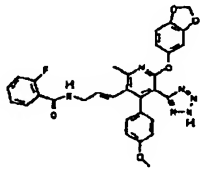
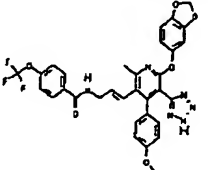
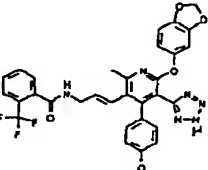
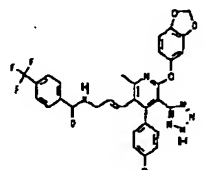
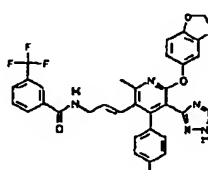
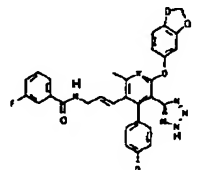
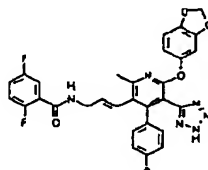
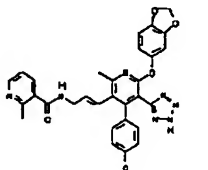
97		101	
98		102	
99		103	
100		104	

【0408】

【表14】

183

184

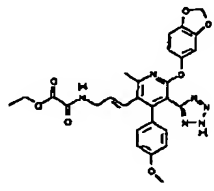
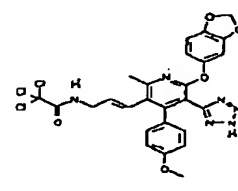
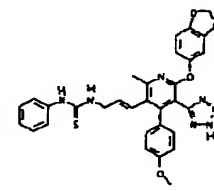
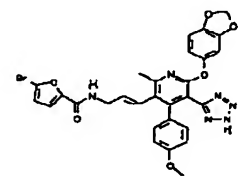
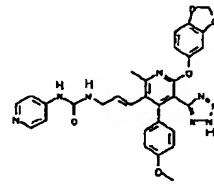
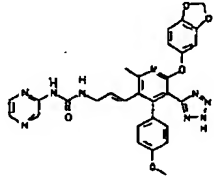
105		109	
106		110	
107		111	
108		112	

【0409】

【表15】

185

186

113		117	
114		118	
115			
116			

【0410】エンドセリン受容体に対する本発明の化合物の抑制活性を下記の試験行程を使用して示すことができる。

【0411】(試験例) エンドセリン-1拮抗活性
エンドセリン-1拮抗活性は、放射性リガンドを[125I]エンドセリン-1とし、また受容体に豚心室筋膜を用いた受容体結合反応により上記ピリジン誘導体の阻害活性を測定した。

【0412】1) プタ心室筋膜調製法

屠殺直後のブタ心臓を購入し、心室のみを取り出した。表層の血管部分等を取り除いた後細かく切り、緩衝液A (20mM NaHCO₃, 0.1mM PMSF, 1mM EDTA)を加えてホモジナイザーで3回ホモジネートした。ホモジネートを遠心(1000g×10min, 4℃)にかけ、その沈殿物を再度遠心し上清を得た。先ほどの上清と合わせてさらに遠心(3500g×20min, 4℃)し沈殿を得た。この沈殿物を緩衝液B (50mM Tris/HCl (pH7.4), 0.1mM フェニルメタンサルホニル フルオライド

(以下PMSFと略す), 1mM エチレンジアミン四酢酸(以下EDTAと略す))を加えホモジナイザーでホモジネート後、遠心(3500g×20min, 4℃)をかけ沈殿を得た。この沈殿物を緩衝液Bを加えて再びホモジネート後、0.2g/2mlになるよう緩衝液Bで希積分注した。これをレセプターを含む膜画分として、使用時まで-80℃で凍結保存した。

【0413】2) 受容体結合反応

40 放射リガンドとして[125I]エンドセリン-1(比活性81.4TBq/mmol, 濃度2870KBq/ml, NEN社製)200μlをレセプター膜画分200μlと各検体200μl(緩衝液C(50mM トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(以下Trisと略す)/HCl (pH7.4), 0.1mM PMSF, 1mM EDTA, 0.1%ウシ血清アルブミン(以下BSAと略す))に溶かしたもの)に加え、37℃にて90分間攪拌した。セルハーベスターにG/FBガラスフィルターをセットし、ハーベスターでガラスフィルター上に捕捉した蛋白を氷冷した緩衝液Cで3回洗

浄することにより、反応を終了させた。フィルター上に残存するアイソトープ量をγカウンタにて、測定時間1分間でγ線を測定した。なお、非特異的結合量は0.1 μMの非放射性エンドセリンー1を用いて測定した。

【0414】このように測定したピリジン誘導体の阻害活性を表1に示す。なおpIC50値は化合物非存在下での[125I]エンドセリンー1の特異的結合をコントロールとし、化合物存在下での特異的結合量を50%減少させるのに必要な濃度の負の対数値で示した。

【0415】

【表16】

実施例の化合物	pIC50
38	7.2
43	8.1
44	7.4
45	7.6
47	7.6
48	7.7
49	7.5
50	7.2
51	7.4
54	7.3
55	7.0
56	7.2
58	7.2
59	7.8
61	7.6

20

*

*【0416】表16から明らかな如く新規ピリジン誘導体は優れたエンドセリンー1拮抗活性を示した。

【0417】

【発明の効果】

【0418】本発明の新規ピリジン誘導体は優れたエンドセリンー1拮抗活性を示した。従って本発明の新規ピリジン誘導体は高血圧症、レイノー病、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳血管攣縮、動脈硬化、冠動脈再狭窄、気管支喘息、胃潰瘍、急性肝不全、糖尿病、前立腺肥大、エンドキシシンショック、多臓器不全、播種性血管内凝固、急性腎不全、シクロスポリン誘発の腎障害などの治療薬に利用できる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/44	A D D		A 6 1 K 31/44	A D D
	A D P			A D P
	A E D			A E D
31/47	A B U		31/47	A B U
31/505	A B N		31/505	A B N
31/535	A B X		31/535	A B X
C 0 7 D 405/04	2 1 3		C 0 7 D 405/04	2 1 3
405/12	2 1 3		405/12	2 1 3
405/14	2 1 3		405/14	2 1 3
409/14	2 1 3		409/14	2 1 3
413/14	2 1 3		413/14	2 1 3
417/14	2 1 3		417/14	2 1 3

(72) 発明者 内田 裕久
神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社中央研究所内